

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1956

THÈSE

N°

779

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean FERRALI

De la Faculté de Médecine de Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 novembre 1926, à Chavanges (Aube)

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1956

TRAITEMENT DES MAIGREURS IDIOPATHIQUES
PAR L'ISONIAZIDE

Président : M. BARIETY, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1956

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : FERRALI

Prénom : JEAN

Date de soutenance : 8 juillet 1956

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

FERRALI (JEAN) — Traite-
ment des maigreur*s* idiopathi-
ques par l'Isoniazide. — Paris,
Imp. R. Foulon, 1956, in-8°,
63 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1956, N°).

FERRALI (JEAN) — Traite-
ment des maigreur*s* idiopathi-
ques par l'Isoniazide. — Paris,
Imp. R. Foulon, 1956, in-8°,
63 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1956, N°).

FERRALI (JEAN) — Traite-
ment des maigreur*s* idiopathi-
ques par l'Isoniazide. — Paris,
Imp. R. Foulon, 1956, in-8°,
63 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1956, N°).

FERRALI (JEAN) — Traite-
ment des maigreur*s* idiopathi-
ques par l'Isoniazide. — Paris,
Imp. R. Foulon, 1956, in-8°,
63 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1956, N°).



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1956

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean FERRALI

De la Faculté de Médecine de Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 22 novembre 1926, à Chavanges (Aube)

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1956

TRAITEMENT DES MAIGREURS IDIOPATHIQUES
PAR L'ISONIAZIDE

Président : M. BARIETY, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1956

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLÉ (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	N...
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FÉY (B.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.	MM.
Anatomie	Anesthésiologie . VOURCH (G.)
{ CABROL (C.)	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i>
{ COLINAUD (C.)	{ BARBIER (P.)
{ OLIVIER (G.)	{ CHRISTOL (D.)
{ GAUTHIER-VILLARS	{ TOURNIER (P.)
{ (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i>	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i>
{ Anatomie	{ POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
{ pathologique . . .	{ SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>
{ BUSSER (F.)	
{ GOUYGOU (Ch.)	
{ ORCEL (L.)	
{ PAILLAS (J.)	

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie . . .	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie . . .	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie . . .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie . . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPEUR (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHEL (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . . .	{ LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo-Phthisiologie . . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)		
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale	GRASSET (J.)
	LÉGER (L.)		LEPAGE (F.)
	OLIVIER (C.)		MAYER (M.)
	PADOVANI (P.)		MERGER (R.)
	POILLEUX (F.)		RAVINA (J.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)		OFFRET (G.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	BOUDIN (G.)		
	CONTE (M.)	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MARIE-CLAIRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BARIETY

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A NOTRE MAITRE JEAN WEILL

*Dont nous avons bénéficié de l'excellent
enseignement pendant notre externat, et qui
nous a suggéré ce travail.*

Hommages respectueux.

A MADAME BERNFELD

*En hommage de reconnaissance pour
nous avoir permis d'édifier ce travail.*

CHAPITRE I

Introduction

Le syndrome « maigreur » est souvent associé à une hyporexie ou une anorexie véritable. Il soulève des problèmes étiologiques et impose, dans la grande majorité des cas, un traitement difficile. La thérapeutique, limitée autrefois à l'usage des quelques fortifiants, tels que l'arsenic, à des cures climatiques, bénéficie à l'heure actuelle des progrès réalisés dans le domaine des vitamines, des hormones et de la chimiothérapie. Parmi ces moyens, nous nous sommes arrêtés tout particulièrement à l'étude de l'Isoniazide.

En juin 1952, notre maître Jean WEILL, le premier, avec Mme BERNFELD et collaborateurs, introduisaient l'isoniazide dans le traitement des maigreurs en utilisant cette drogue dans une anorexie mentale.

Ces auteurs ont ensuite étendu l'indication de ce traitement à toutes les hyporexies, quelle qu'en soit l'origine.

Nous nous proposons ici, après quelques considérations sur la physiopathogénie des maigreurs, de rapporter cette observation princeps et de résumer quelques observations d'enfants ou d'adultes maigres qui ont été ainsi traités.

CHAPITRE II

Définition

La maigreur est caractérisée par une déficience du tissu adipeux plus ou moins aggravée par un déficit des masses musculaires.

Certes, un premier coup d'œil renseigne déjà sur l'état de maigreur, mais pour fixer une règle, nous tenons pour maigre l'enfant dont le poids est inférieur de 15 % au chiffre correspondant à sa taille et à son âge, sur les tables de l'hygiène scolaire corrigées en 1950.

Chez l'adulte, comment fixer les frontières de la maigreur ?

Approximativement, la valeur en kilogrammes du poids corporel doit être égale au nombre de centimètres de la taille au-dessus du mètre. Mais cette règle ne joue que pour les sujets de taille moyenne, c'est-à-dire entre 1,60 m et 1,70 m; et pour certaines tailles même, on ne peut parler de maigreur que si le poids est inférieur de 10 kg par rapport au poids normal; sinon, une grande partie des Français, notamment les sujets jeunes du sexe féminin, seraient classés à tort parmi les maigres.

Récemment, en Amérique, on a proposé un poids « idéal » (ce dernier serait égal au chiffre 50 augmenté de $\frac{3}{4}$ de la différence (en cm) entre 1,50 m et la taille réelle; autrement dit : poids idéal = $50 + 0,75$ (taille en cm : 150)).

En fait, chez l'adulte, la déficience pondérale ne devient patente que lorsque le déficit est de l'ordre de 10, à 15 % par rapport au « poids idéal ».

Physiopathogénie des maigreurs idiopathiques

Notre propos étant de n'étudier que les maigreurs idiopathiques, nous éliminons d'emblée tous les amaigrissements secondaires à une lésion digestive, à une affection métabolique, à une maladie chronique infectieuse ou endocrinienne.

La plupart des auteurs distinguent, dans les maigreurs constitutionnelles, deux types différents :

- les *maigres sthéniques* : bons mangeurs, musclés, énergiques, résistant aux infections;
- et les *sujets asthéniques* : sans endurance, toujours fatigués, le plus souvent atteints d'un trouble de l'appétit, et qui prennent plus ou moins le prétexte de troubles digestifs post-prandiaux pour restreindre de plus en plus leur alimentation.

Nous estimons que, si cette classification est exacte dans un certain nombre de cas, assez souvent elle est difficile à appliquer.

En fait, un interrogatoire minutieux des sujets maigres permet de les classer en deux groupes bien distincts :

- 1° les maigres qui mangent;
- 2° les maigres avec hyporexie ou anorexie.

La maigreur étant avant tout liée à une déficience du tissu adipeux, c'est à la physiologie de ce tissu que nous nous adressons en premier lieu.

I. — LA PHYSIOLOGIE DU TISSU ADIPEUX

Il est bien certain que l'abondance des graisses de réserve est, en grande partie, proportionnée aux apports et aux dépenses énergétiques.

1) LE BILAN ENERGETIQUE

Nous devons distinguer la maigreur stabilisée, de l'amaigrissement; car si le bilan énergétique peut être normal chez les maigres en équilibre, il est en déficit au cours de l'amaigrissement.

Le problème thérapeutique qui se pose le plus souvent chez les maigres, n'est pas tant, d'ailleurs, celui de la maigreur que celui de l'engraissement.

L'interrogatoire minutieux permet de retrouver :

- soit des ingestions alimentaires normales avec des dépenses exagérées; c'est le cas d'enfants très instables, en hyperactivité, qu'il suffira de mettre au repos physique et psychique pour voir leur poids s'améliorer;
- mais le plus souvent, il s'agit de sujets dont les ingestions sont insuffisantes :
 - soit au point de vue qualitatif : ration riche en matières azotées, pauvre en graisses et en hydrates de carbone;
 - soit au point de vue quantitatif : ration calorique globalement diminuée.

Quelles peuvent en être les causes ?

- a) Il peut s'agir de mauvaises habitudes familiales; c'est le cas fréquent de maigreurs familiales. Nous en apportons une observation (*obs. n° 20*).
- b) Ou bien il s'agit d'une hyporexie ou d'une véritable anorexie; et c'est à ce propos que nous étudierons le mécanisme de la faim et de la satiété.

— *Les recherches récentes* sur le rôle des noyaux hypothalamiques dans la régulation des ingestions alimentaires, ont permis d'éclairer ce problème qui, jusque-là, était toujours jugé d'ordre psychologique.

Les ingestions d'aliments et de liquide sont réglées suivant les besoins de l'organisme perçus sous forme de sensations plus ou moins impérieuses : la faim et la soif.

La régulation des ingestions revêt un double aspect quantitatif et qualitatif :

- la régulation quantitative est basée sur les besoins caloriques;
- la régulation qualitative est plus complexe.

La régulation des ingestions a donné lieu à diverses théories : les unes périphériques, d'autres chimiques et, plus récemment, la théorie centrale qui a reçu une confirmation par l'expérimentation.

Les recherches ont été conduites par HETHERINGTON et RANSON, puis par BROBECK. Elles ont été faites chez le rat, puis confirmées chez d'autres animaux.

Ces recherches ont montré que la lésion bilatérale du noyau ventro-médial hypothalamique entraîne l'hyperplagie avec voracité. Au contraire, la lésion bilatérale d'une zone voisine, aire latérale du noyau ventro-médial, détermine une anorexie intense qui amène la mort par jeûne.

Il existe donc, voisins l'un de l'autre, un centre de la satiété et un centre de la faim.

Le centre de satiété paraît dominer le centre de la faim puisque, chez l'animal hyperplasique, la destruction de ce noyau transforme la voracité en anorexie. Et la lésion de ces centres hypothalamiques empêche l'animal d'adapter sa ration calorique comme il le fait normalement.

L'hypothalamus subit, par ailleurs, des influx nombreux venus particulièrement du cortex cérébral. Nous rappellerons seulement les modifications de faim au cours des lésions expérimentales, pathologiques ou chirurgicales, des lobes frontaux.

Les faims partielles et la discrimination qualitative des aliments paraissent acquises essentiellement par l'expérience et par les processus de conditionnement affectif.

EN CONCLUSION :

On peut décrire, dans la régulation de l'ingestion alimentaire, deux mécanismes :

- l'un hypothalamique qui règle la prise calorique indispensable aux processus vitaux;
- l'autre cortical et discriminatoire.

— *Sur le plan clinique*, l'examen et l'interrogatoire des sujets maigres permettent de retrouver ces deux catégories :

- certains se mettent à table et ne peuvent manger que de petites quantités, l'apparition de la satiété étant rapide;
- d'autres n'ont jamais faim et ne mangent que très peu et « par raison ».

— Quant à *l'aspect psychologique du problème* il n'est pas à négliger puisque, à l'origine de beaucoup de troubles de l'appétit, on retrouve des conflits familiaux.

Les psychiatres contemporains mettent l'accent sur ces conflits affectifs qui sont au maximum dans l'anorexie mentale. L'entourage familial et surtout la mère y jouent un rôle considérable.

La preuve de l'importance psychologique dans certains troubles de l'appétit était uniquement apportée jusqu'à présent par le traitement classique : la rupture avec le milieu familial.

Plus récemment, depuis leur observation princeps de 1952, Jean WEILL et Mme BERNFELD ont traité un certain nombre de cas d'anorexie mentale par l'INH. Ces cas ont été rapportés aux « Entretiens de Bichat » en 1955. Et l'observation des psychiatres montre que la drogue, sans transformer le fond mental des sujets, avait supprimé, tout comme l'isolement classique, les anomalies affectives génératrices d'anorexie.

Après ces quelques digressions sur l'aspect psychologique de certains troubles de l'appétit, nous revenons à la physiologie du tissu adipeux avec :

2) L'ASPECT METABOLIQUE DU PROBLEME

a) RÔLE DU TISSU ADIPEUX

L'emploi des isotopes radio-actifs a permis de faire un grand progrès dans la physiologie du tissu adipeux. Celui-ci, loin d'être un tissu inerte comme on le pensait, est le siège d'une intense activité métabolique.

La cellule contient des diastases et des enzymes. Elle est capable de désaturer les acides gras et d'en pratiquer la synthèse.

Elle peut également transformer les glucides en lipides sous l'influence de certaines hormones (comparable en cela à la cellule hépatique).

Fait important, le tissu adipeux est traversé par les molécules des lipides organiques à une cadence que l'on a pu calculer grâce aux isotopes radio-actifs. Elles sont mobilisées au fur et à mesure des besoins adipeux vers le foie.

b) CONTRÔLE DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Parmi les agents de régulation, l'insuline a une place prépondérante. La conversion des glucides en graisses se faisant sous son influence aussi bien dans le foie que dans le tissu adipeux.

Les hormones cortico-surrénales ont un rôle synergique de celui de l'insuline; mais elles agissent également dans la mobilisation des graisses vers le foie et dans la dégradation des acides gras.

Enfin, certaines hormones hypophysaires sont hypothétiques (telle l'adipobinine qui serait mobilisatrice des graisses, et l'hormone acéto-

némiante qui agirait sur la transformation des acides gras en corps cétoniques).

L'action du système neuro-végétatif et de l'hypothalamus a été montrée expérimentalement. Ainsi, le système *neuro-végétatif* tient sous sa dépendance la possibilité pour la cellule adipeuse de se décharger en graisse, supportant ce que l'on a appelé le « tonus » de la cellule graisseuse.

On a montré de même que l'*hypothalamus* intervient sur la vitesse des molécules lipidiques qui traversent le tissu adipeux.

En définitive, l'hypothalamus tient sous sa dépendance la cellule adipeuse. Par les nerfs végétatifs dont il est le centre, il règle le tonus de la cellule graisseuse, son fonctionnement enzymatique et sa participation au dynamisme des molécules lipidiques.

Il peut agir également sur la sécrétion des hormones qui règle le métabolisme des lipides :

- insuline;
- hormone cortico-surrénale;
- et peut-être aussi des hormones hypophysaires (telle l'adipotri-nine).

N.-B. : Il ne semble pas qu'il y ait un centre diencephalique du métabolisme des lipides. Mais l'hypothalamus agit sur ce métabolisme par ses centres neuro-végétatifs qui règlent les activités tissulaires.

EN CONCLUSION :

L'apport énergétique n'est pas seul à agir sur le tissu adipeux; nous venons de mettre en évidence des actions hormonales et l'action du système neuro-végétatif et de l'hypothalamus.

* *

Notre étude des maigreurs ne nous a pas permis de mettre en évidence une altération quelconque du fonctionnement glandulaire et tissulaire. Il est vrai que nos cas sont trop peu nombreux.

Nous avons recherché, par la courbe d'hyperglycémie provoquée, une légère déficience en insuline. Les dosages des 17-cétostéroïdes et des 11-oxystéroïdes sont normaux, sauf dans un cas (*obs. n° 18*).

Nous n'avons pas pu mettre en évidence des cas de maigreur par trouble tissulaire. Mais on connaît les hypotrophies unilatérales, les atrophies du tissu cellulaire sous-cutané sous l'influence d'une lésion du système neuro-végétatif.

Peut-être les maigreurs héréditaires ou avec une alimentation normale entrent-elles dans ce cas.

On peut étendre à la maigreur les connaissances de l'obésité et se demander si, dans les maigreurs constitutionnelles, il n'existe pas, à l'inverse de l'obésité, une augmentation du dynamisme des cellules grasses.

A côté de la réduction des tissus adipeux, il existe une réduction des tissus protéiques et, en particulier, du tissu musculaire.

II. — LE METABOLISME PROTEIQUE

Nous savons que ce métabolisme est sous la dépendance des hormones d'anabolisme protéique (hormone somatotrope et androgène) et des hormones du catabolisme protéique (hormone thyroïdienne, hormone protéino-glucidique de la cortico-surrénale).

Mais ce métabolisme est également influencé par les ingestions alimentaires.

Nous rapportons ici les observations de A. KEYS sur 32 objecteurs de conscience.

Ils avaient un régime antérieur de 3.200 calories et 125 g de protéine; ils furent réduits à 1.500 calories et 50 g de protéine pendant six mois.

L'étude du bilan azoté, c'est-à-dire la balance des ingesta et excréta finit toujours par s'équilibrer après une certaine phase d'adaptation. Et ceci pour des taux d'azote et de calories variant dans des limites très grandes.

Sous l'influence de ce régime de dénutrition, on note que :

1° le poids du corps diminue;

2° la réduction de la masse azotée globale est environ de 10 kg pour une perte de poids de 20 kg.

Cette masse azotée, qui constituait 50,45 % du poids du corps avant le jeûne, en constitue 55,51 % après six mois. Sa réduction est donc proportionnelle au poids.

Expérimentalement, on a pu comparer les pertes azotées des différents viscères et du système musculaire. Et ces études ont montré que ce sont le foie, le tube digestif et les muscles qui supportent la plus forte réduction.

CHAPITRE IV

Le métabolisme hydrique et hydro-chloruré

Peu de travaux ont été faits sur l'état du métabolisme hydrique et hydro-chloruré sodique dans les maigreur idiopathiques.

— *Cliniquement* : Il ne semble pas y avoir de grosses perturbations, en particulier lorsque le régime n'est pas trop réduit en protéines.

Dans les observations de A. KEYS sur ces 32 objecteurs de conscience qui, eux, ont un régime très réduit en protéines, on note que :

— l'eau extra-cellulaire passe de 23 % à 33 % du poids du corps après six mois de régime carencé (50 g de protéines et 1.500 calories par jour).

L'expérience contraire est apportée par E.M. WIDDASON qui étudie la répartition de l'eau du corps en donnant une nourriture abondante, produisant une élévation de poids. On note là, une diminution de l'eau extra-cellulaire jusqu'à un taux de 23 % environ. Avec, parallèlement, une diminution du pourcentage de l'eau totale.

En conclusion de cette étude très brève de la physiopathogénie de la maigreur idiopathique, le trouble le plus fréquent est celui de l'absorption alimentaire.

— Soit qu'il s'agisse d'une hyporexie globale ou sélective, surtout à bases de protéines.

Les anomalies humorales et les troubles tissulaires primitifs nous paraissent moins importants.

Rappelons cependant qu'il existe, au cours des cachexies ou bien au cours des maigreur extrêmes par dénutrition, des troubles endocriniens qui en paraissent la conséquence et non la cause. Par exemple, dans l'anorexie mentale, il existe une déficience glandulaire qui a été prise autrefois pour la maladie.

A. WHITE (1949) a montré expérimentalement qu'au cours de la dénutrition les facteurs hormonaux entrent en jeu :

- 1° Chez la souris surrénalectomisée — deux jours de jeûne ne produisent plus de diminution de poids et des protéines du tissu lymphoïde. Contrairement à ce qui se passe chez des souris intactes où la réduction est de l'ordre de 50 %.
- 2° La thyroïdectomie n'empêche pas la mobilisation des protéines du tissu lymphoïde, mais empêche celle des protéines musculaires qui apparaissent ainsi principalement contrôlées par l'hormone thyroïdienne.
- 3° L'hormone de croissance diminue les pertes azotées du jeûne à la fois pour le tissu lymphoïde et les muscles.

— *Cliniquement* : On note des modifications endocriniennes au cours de la dénutrition. Si les surrénales sont souvent grasses, les tests de fonctionnement surrénal marquent, en général, leur insuffisance.

Le taux des 17-cétostéroïdes est souvent très bas et, dans l'expérience d'A. KEYS, passe de 11,3 à 7,9.

L'éosinopénie adrénalinique ou par l'ACTH ne se produit pas (G. LAROCHE et J. TRÉMOLIÈRES).

Et ces sujets présentent des rétentions hydro-minérales de plusieurs kilos sous l'influence de la DOCA, des œstrogènes et de la testostérone, tout comme les addisoniens.

Nous rappelons enfin un autre point important de la physiopathogénie chez les maigres idiopathiques qui mangent normalement.

En effet, on peut soulever chez ces sujets le double problème :

- d'épargne énergétique;
- et de déviation métabolique.

Car, si l'organisme utilise habituellement comme principal moyen de transformation de l'énergie alimentaire les réactions suivantes :

— glucides ou lipides alimentaires $\longrightarrow$ acides gras organiques.

— acides gras organiques $\left\{ \begin{array}{l} \longrightarrow \text{glucides.} \\ \longrightarrow \text{combustion.} \end{array} \right.$

ce métabolisme n'est pas unique :

- les glucides peuvent être brûlés dans leur totalité directement sans passer par la phase lipidique;
- l'énergie peut également provenir de la combustion des protéines.

Les mécanismes de ces processus sont encore obscurs, leurs existences chez les maigres restent à démontrer. Mais ils pourraient peut-être expliquer les maigreurs avec les régimes hypercaloriques, alors que, dans la même fratrie, un sujet grossira avec une ration moins importante.

CHAPITRE V

Observations

Nous résumons d'abord l'observation de la première application de l'isoniazide à l'anorexie mentale (Jean WEILL, Mme BERNFELD et coll.).

Chez une jeune fille de dix-huit ans, de niveau mental normal, mais de développement pubertaire retardé héréditairement, apparition d'une anorexie mentale indiscutable dans laquelle les motivations d'ordre psychologique sont au premier plan :

— *Situation familiale* conflictuelle, comportement d'arriération affective avec tendance sado-masochiste (alternance d'agressivité et d'auto-accusation).

— *Réaction schizoïde* : promenades solitaires, claustration, goût excessif pour la lecture, la musique et surtout la danse.

Deux éléments sont particulièrement importants dans le tableau clinique :

— les troubles de la faim : anorexie progressive et intense;

— les troubles de l'humeur : apathie avec passivité désespérée, apragmatisme.

Associabilité, incurie, semi-mutisme avec mimique très pauvre.

Au point de vue évolutif, l'affection a été momentanément enrayée par un séjour à l'hôpital avec isolement partiel et par un traitement à l'isoniazide.

L'arrêt de la thérapeutique a déterminé la reprise des troubles de l'humeur, de l'anorexie et de l'amaigrissement.

Un nouveau traitement par l'isoniazide seule — sans isolement — nous a donné jusqu'à présent des résultats satisfaisants sur l'appétit, la courbe de poids et les troubles psychiques, les goûts schizoïdes persistent mais le comportement névrotique, lié à la situation conflictuelle familiale, s'est atténué (recherche de l'indépendance, attitude plus adulte, plus grande objectivité vis-à-vis de la mère et de la sœur).

Par ailleurs, les troubles de l'humeur ont complètement régressé : notre jeune malade est devenue coquette, sa timidité a diminué, sa mimique est devenue très expressive — elle est sthénique, expansive, optimiste; son apragmatisme a disparu faisant place à un comportement très adapté pour réaliser au plus vite ses projets : démarches pour aller en Amérique faire de la danse, recherches actives dans les bibliothèques publiques de ses livres préférés.

Sa sociabilité a progressé dans le même temps : plus de disputes avec la mère, reprise de contact avec d'anciens amis.

* *

Nous signalons l'emploi de l'isoniazide « dans certaines anorexies du nourrisson (*) ».

Pour un groupe de 12 nourrissons, les conclusions ont été les suivantes :

- l'effet sur l'appétit se fait sentir entre le troisième et le cinquième jour du traitement;
- et l'action sur le poids est nette du dixième au quinzième jour (I'NH a été utilisé à raison de 10 mg/kg pendant vingt à trente jours).

* *

Plus récemment encore, à l'Hôpital Bichat, le Docteur ROBERT a essayé l'I'NH sous forme de suppositoires dans une quinzaine de cas d'anorexie de la première et de la deuxième enfance. Il s'agissait toujours d'anorexie sévère avec mauvais état général.

Les résultats ont été satisfaisants; malheureusement, les observations n'ont pu nous être communiquées.

Nous rapportons maintenant le *résumé de 20 cas de maigreur idiopathiques traitées par l'isoniazide*.

OBSERVATION N° 1

Val... Anne-Marie, née le 29 août 1944.

Consulte le 5 janvier 1956 pour *maigreur, grande taille; colères faciles et nervosité; inappétence*.

Agée de onze ans et demi, elle pèse 32,500 kg et mesure 148 cm.

La clinique et le laboratoire ne montrent, par ailleurs, rien d'anormal.

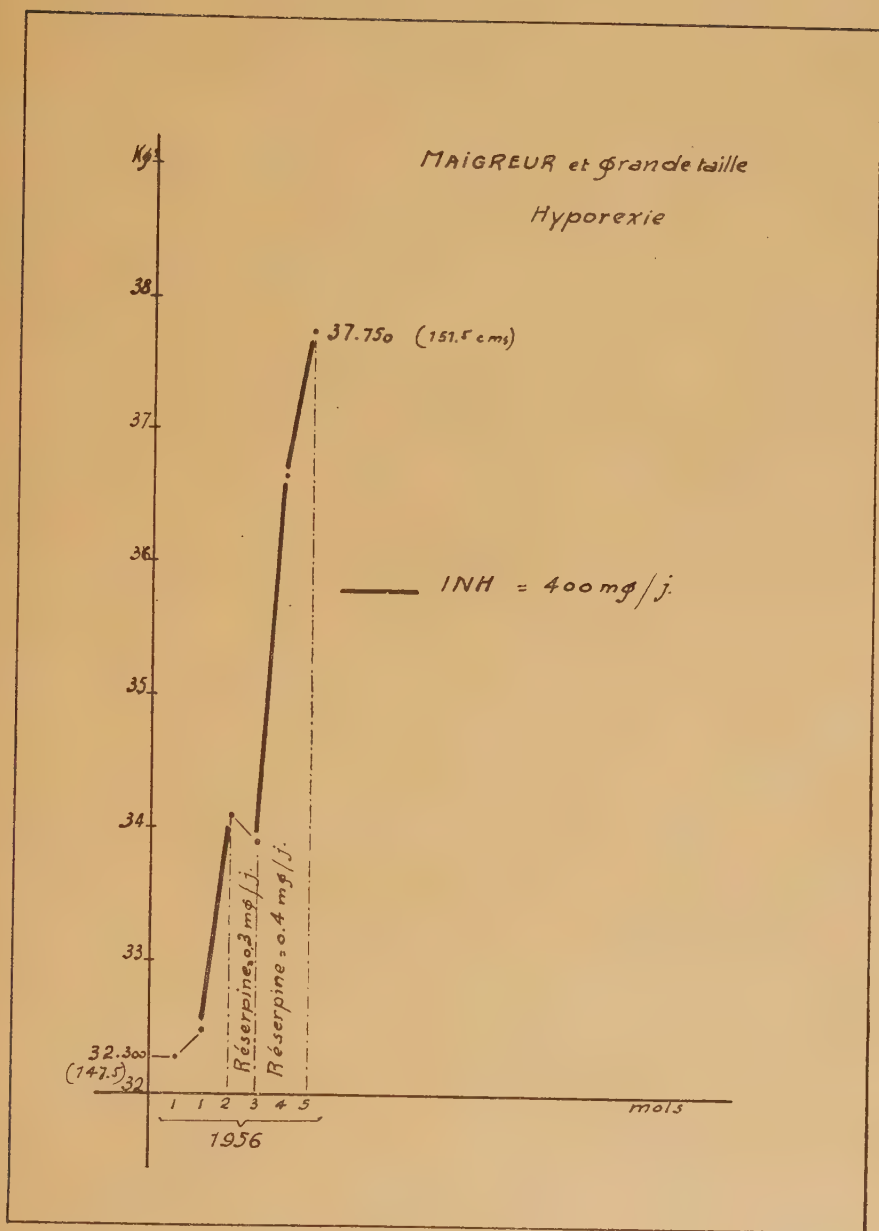
L'isoniazide (8 comprimés par jour) est d'abord prescrit seul, puis associé à la réserpine (0,3 mg par jour, puis 0,4 par jour).

Le traitement couvre la période du 31 janvier 1956 au 18 mai 1956, avec un intervalle libre de 23 jours pendant lesquels on a donné de la réserpine seule.

L'étude de la courbe du poids nous montre :

- 1° Que le gain pondéral est important : il a été de 5.250 g en 108 jours dont 85 de traitement par l'isoniazide.
- 2° Cette courbe de poids peut se diviser en trois parties :
 - a) Traitement par l'I'NH seul : gain de poids de 1.600 g en 29 jours; soit 55 g par jour en moyenne.

(*) J.A. Roux, *Pédiatrie*, 1955, n° 1.



COURBE 1 : Observation n° 1

- b) Traitement par réserpine seule : perte de poids de 200 g en 23 jours.
 - c) Traitement par l'association I N H + réserpine : gain de poids de 3.850 g en 56 jours, soit 68,5 g par jour en moyenne.
- 3° En comparant les trois parties de cette courbe, il semble possible d'attribuer presque entièrement à l'I N H cet important gain de poids.

Par ailleurs, sur le plan clinique, le comportement de l'enfant est complètement amélioré.

- 1° *L'appétit* : s'est accru très vite (il est déjà bon après un mois de traitement). Et en mai 1956 (soit quatre mois après le début de l'I N H), on note qu'Anne-Marie mange beaucoup, qu'elle a toujours faim, qu'elle reprend deux fois du même plat.
- 2° *Le comportement* : si elle est déjà moins nerveuse deux mois après le début du traitement, l'amélioration complète ne survient qu'à trois mois après le début de l'I N H.

OBSERVATION N° 2

Ven... Christiane, vingt et un ans.

Cette jeune fille consulte le 12 novembre 1953 pour *anorexie avec maigreur*.

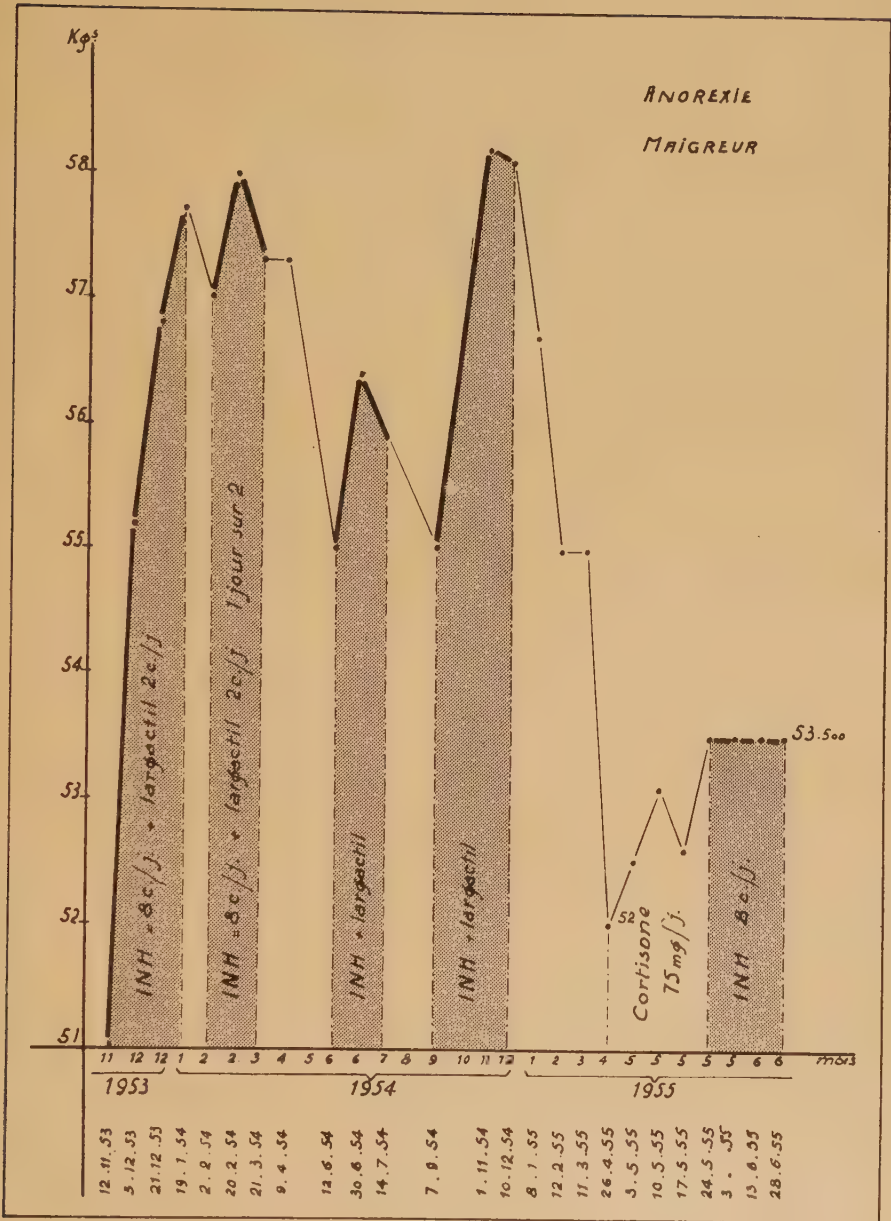
Nerveuse, réglée irrégulièrement depuis l'âge de douze ans, elle se plaint de bouffées de chaleur, de paresthésies, de sueurs, elle dort peu. Et si son appétit est inexistant, sa soif est normale. Fille unique, elle s'entend bien avec ses parents.

Depuis décembre 1952, elle est fatiguée et encore plus anorexique qu'avant.

L'examen clinique révèle la maigreur : 50 kg pour 168,5 cm. Cuti et I D R sont négatives.

L'étude de la courbe de poids, sous l'influence du traitement (I N H : 8 comprimés par jour + Largactil : 2 comprimés par jour), associé à un régime hypercalorique, nous montre :

- 1° Une importante prise de poids de 6,700 kg en 67 jours. Sur le plan clinique, cette prise de poids s'accompagne d'une disparition de la nervosité et de l'anxiété. Le sommeil est bon. La malade dit « ne pas avoir faim », mais absorbe le régime hypercalorique.
- 2° Chaque fraction ascendante de la courbe correspond à un traitement par I N H - Largactil.
- 3° L'arrêt assez prolongé du traitement, sur les conseils du psychiatre (qui demande qu'on ne fasse rien), aboutit à une chute de poids de 6 kg en 4 mois.



COURBE 2 : Observation n° 2

4° Un dernier essai de traitement par l'INH ne fait que maintenir la courbe en plateau à un niveau relativement bas (53,500 kg). Mais cet essai n'est poursuivi que pendant 28 jours et, par ailleurs, la malade n'a pas été soumise au régime hypercalorique.

N.-B. : La nervosité et l'anxiété réapparaissent après la cessation du traitement.

OBSERVATION N° 3

Nis... Monique, née le 5 décembre 1942.

Vue le 5 octobre 1954 pour « retard de croissance ».

Agée de douze ans, pèse 24,600 kg et mesure 130 cm.

Mange « moyennement ».

Par ailleurs, la clinique et le laboratoire ne révèlent rien d'anormal.

Traitement prescrit : X gouttes de gynestryl par jour (suivi 7 mois).

La deuxième consultation a lieu seulement 13 mois 1/2 après la première. L'enfant a grossi de 5 kg et mesure 139,5 cm. Mais l'aspect reste malingre, et ce n'est qu'en janvier 1956, après un essai de vitamine B 12, que l'on prescrit 8 comprimés d'INH par jour. A ce moment-là l'appétit est « toujours moyen ».

Après 2 mois 1/2 de ce traitement, le gain de poids est de 2 kg. L'appétit est bien meilleur (l'action sur l'appétit se manifeste dès le premier jour du traitement).

En conclusion :

La courbe du poids nous montre :

- 1° Qu'en 13 mois 1/2 (7 sous Gynestryl; le reste sans traitement), l'enfant a grossi de 5 kg, soit 370 g par mois.
- 2° Sous Docémine (L gouttes par jour), le gain de poids est de 325 g par mois, pendant deux mois.
- 3° Enfin, sous INH (400 mg par jour), le gain de poids est de 800 g par mois, pendant 2 mois 1/2.

OBSERVATION N° 4

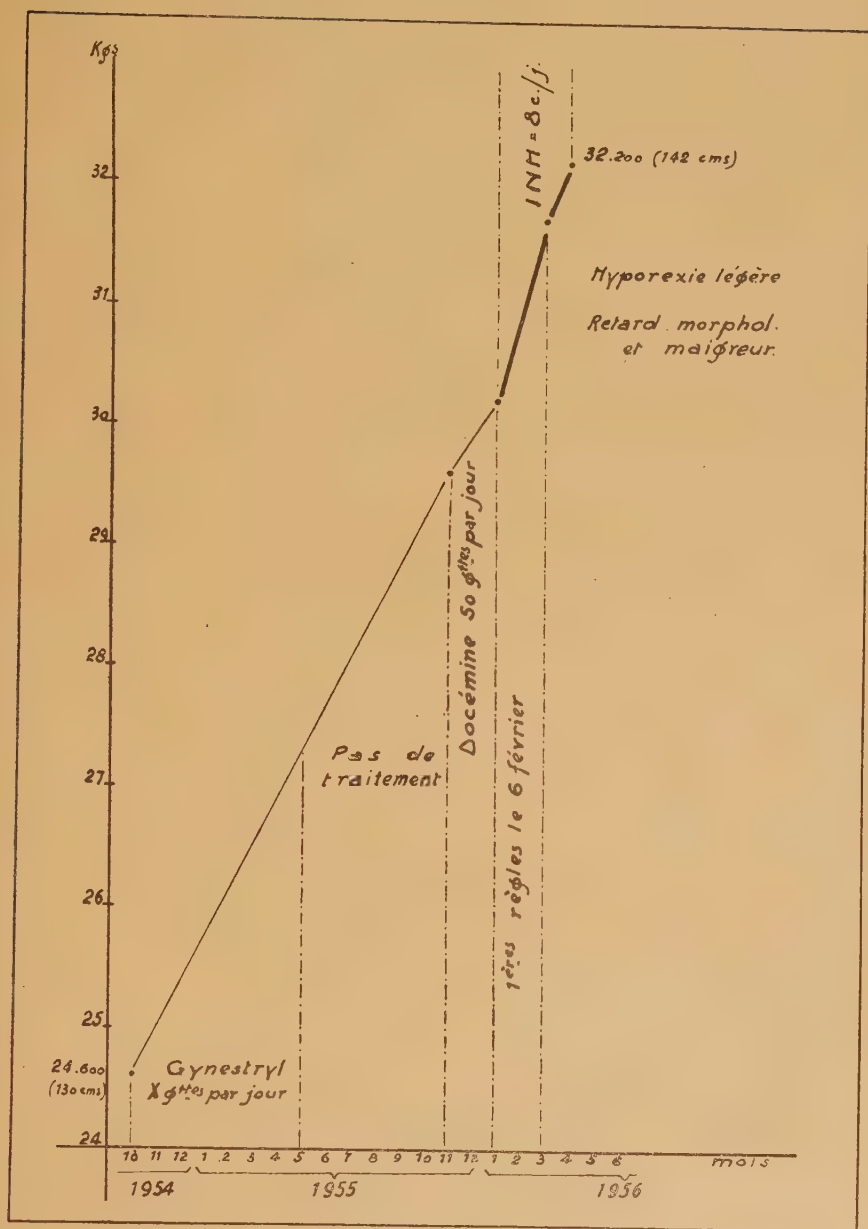
Che... Jacques, né le 8 septembre 1941.

Vu le 2 décembre 1954 pour *maigreur et inappétence*.

Agé de treize ans, pèse 30,650 kg et mesure 144,5 cm, on ne note rien en dehors du retard morphologique.

Traitement : INH : 8 comprimés par jour.

L'enfant ne suit pas le traitement et n'est revu à nouveau que le 20 janvier 1956, âgé de quatorze ans et quatre mois : il ne pèse que 33,400 kg et mesure 149 cm.



COURBE 3 : Observation n° 3

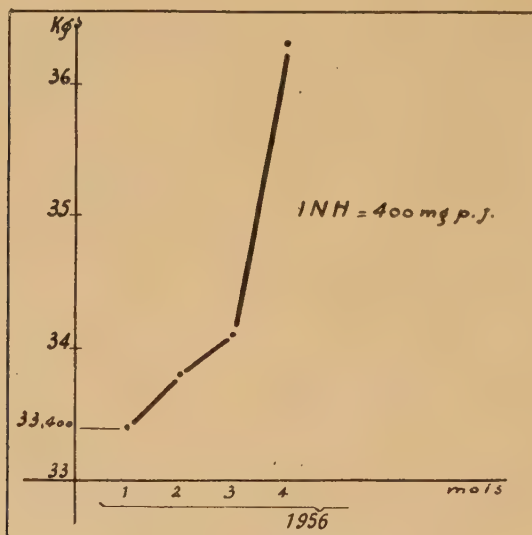
Nouveau traitement d'INH : 8 comprimés par jour.

Prise de poids de 2,900 kg en 3 mois.

L'appétit s'améliore et l'enfant réclame à manger.

Conclusion :

Sans traitement, prise de poids de 2.750 g en 13 mois. Avec traitement, l'enfant grossit de 2.900 g en 3 mois et manifeste de l'appétit.



COURBE 4 : Observation n° 4

OBSERVATION N° 5

Seog... Charles, né le 9 octobre 1943.

Vu le 22 mars 1956 pour « retard de croissance ».

Pèse 28,500 kg et mesure 131 cm.

Donc retard morphologique d'environ 3 ans.

N.-B. : Hérité de petite taille.

On note une hyporexie discriminative avec satiété rapide.

Par ailleurs : rien à signaler.

Traitement institué le 22 mars 1956 : INH, 8 comprimés par jour.

A un mois de traitement : bien meilleur appétit, mange davantage.

Après 2 mois, gain de poids de 1.600 g. L'appétit s'améliore continuellement. L'enfant dit : « J'ai faim » et mange de plus grandes quantités d'aliments. La satiété paraît normale.

OBSERVATION N° 6

Buv... Sophie, treize ans.

Vue le 12 mars 1956 pour retard morphologique de 3 ans avec *hyporexie*.

Pèse 27,600 kg et mesure 138 cm.

Traitement : INH : 8 comprimés par jour.

A grossi de 2 kg en un mois et réclame à manger.

Non revue.

OBSERVATION N° 7

Mar... Lucienne, quarante-deux ans.

Vue pour la première fois le 17 mars 1954 pour *anorexie* et *maigreur*.

Jusqu'à il y a dix ans, pesait 52 kg. A ce moment, accouchement normal sans hémorragie. Allaitement pendant 13 mois, a maigri à ce moment-là; n'a pas repris depuis.

La clinique, le laboratoire, la radio, ne révèlent rien d'anormal.

Actuellement très nerveuse, très anxieuse, déprimée, car « grosses contrariétés » (mari a liaison avec une femme habitant la maison).

Examen du psychiatre : « Bonne adaptation, conflits compensés; *anorexie* réactionnelle ».

Traitement : isoniazide, 8 comprimés par jour pendant 3 mois 1/2 environ (du 23 mars au 7 juillet 1954). Prise de poids : 2,600 kg (de 43,400 à 46 kg).

L'appétit s'améliore assez rapidement. Mme Mar... mange davantage; mais l'anxiété ne s'améliore pas, les conflits persistent.

La malade est revue le 3 novembre 1954 pesant 45,900 kg. Elle a abandonné son traitement depuis juillet et est, à ce moment-là, déprimée.

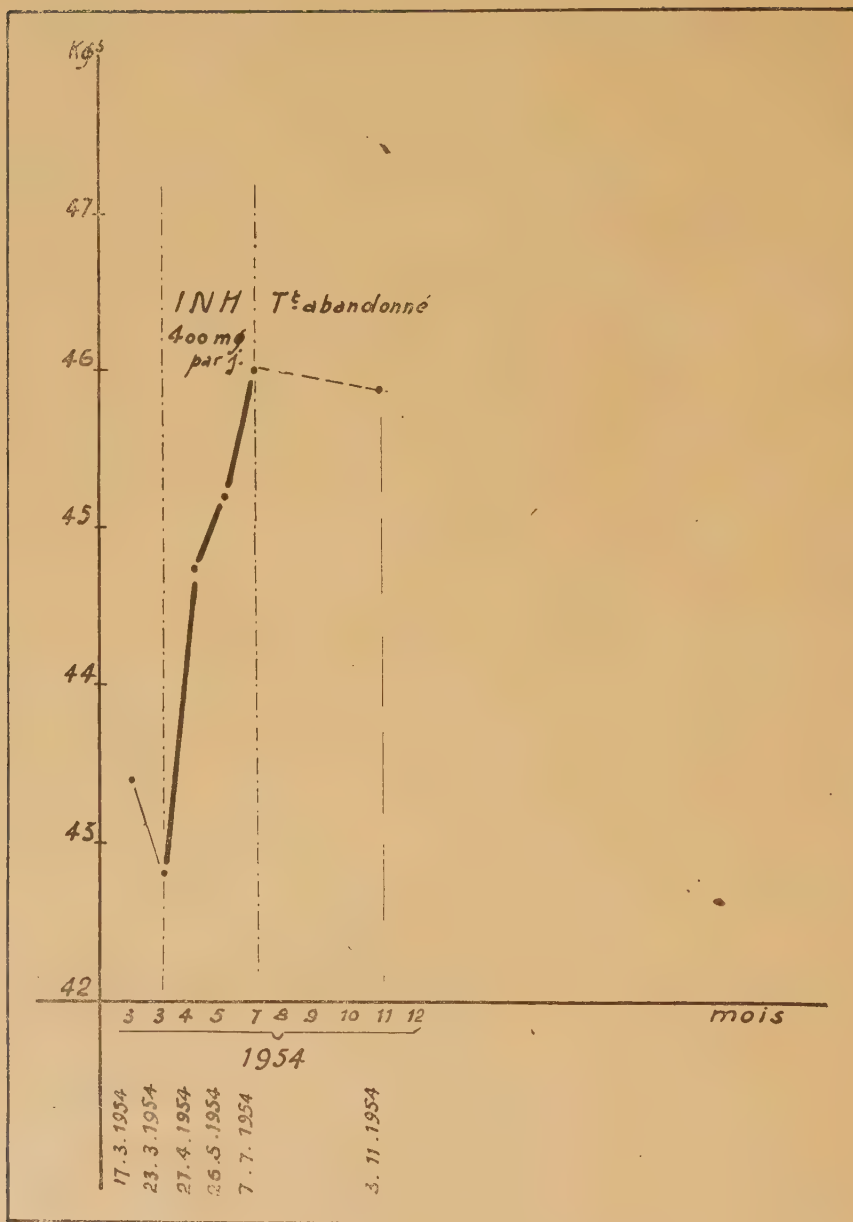
Non revue depuis.

OBSERVATION N° 8

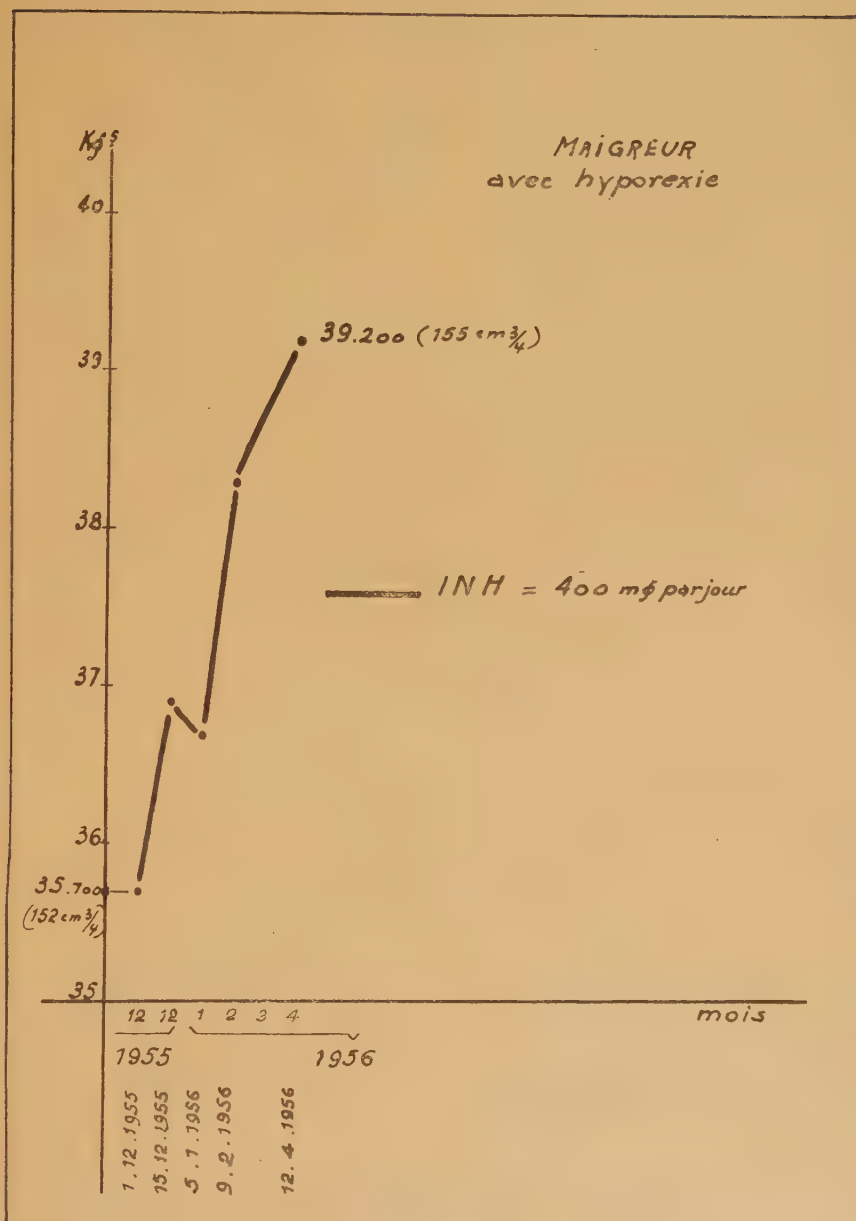
Zal... Louis, né le 16 mars 1942.

Vu pour la première fois le 1^{er} décembre 1955, pour *anxiété*, *maigreur* avec *appétit médiocre*.

Alors âgé de treize ans neuf mois, il pèse 35 kg et mesure 152,75 cm.



COURBE 5 : Observation n° 7



COURBE 6 : Observation n° 8

A l'examen clinique, on note un début de puberté. La cuti est positive depuis l'âge de dix ans.

Traitement institué : isoniazide, 400 mg par jour par voie buccale.

Conclusion :

L'étude de la courbe de poids montre une progression constante. Le gain est de 3.500 g en 4 mois 1/2.

Au début du traitement, une perte de poids passagère de 200 g peut s'expliquer par une indigestion survenue quelques jours avant la pesée de janvier 1956.

Parallèlement à cette prise de poids, l'anxiété disparaît progressivement.

Mais, surtout, cet enfant manifeste de l'appétit, très tôt après le début du traitement, dit : « J'ai faim » et réclame à manger.

OBSERVATION N° 9

Par... Anne-Marie, née le 7 mars 1950.

Cette enfant est vue pour la première fois le 20 mai 1954, pour *retard staturo-pondéral et hyporexie*.

Elle a alors quatre ans, pèse 11,700 kg et mesure 88 cm.

On ne note pas de retard psychique.

Elle pesait 3,200 kg à la naissance pour 46 cm.

Les différents examens pratiqués se révèlent normaux :

— radio des poignets : 6 points d'ossification.

— urée : 0,23 g ‰.

— phosphore : 45 mg ‰.

On peut distinguer dans le traitement de cette enfant, suivie pendant 24 mois, 6 périodes :

Première période :

Traitement hormonal (gynestryl, III gouttes par jour), puis traitement hormonal et vitaminé (dynestryl, 5 gouttes par jour + docémine, L gouttes par jour).

Durée 6 mois pendant lesquels la prise de poids n'est que de 450 g. L'appétit est toujours mauvais.

Deuxième période :

Introduction de l'isoniazide dans le traitement; d'abord 300 mg, puis 400 mg par jour.

L'INH, d'abord donné seul, est ensuite associé au gynestryl et à l'androtestone.

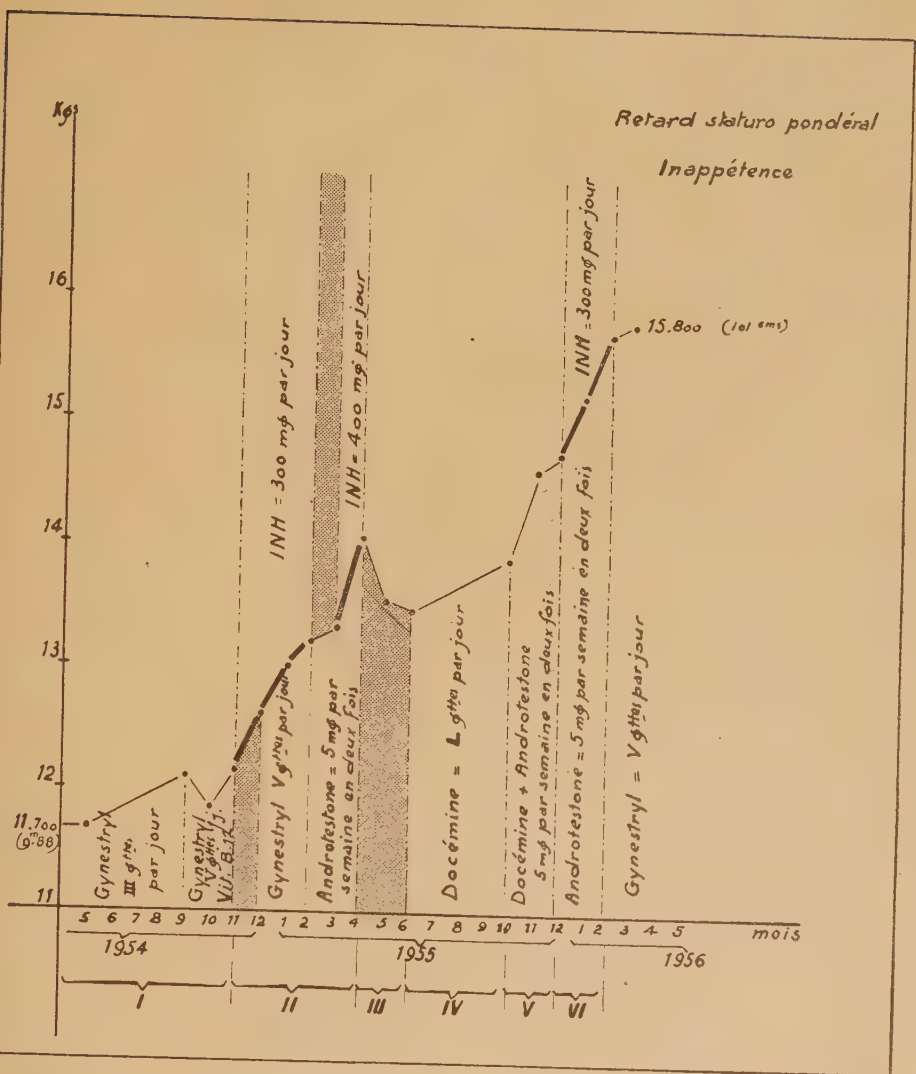
C'est pendant cette période que se place un essai de traitement par l'androtestone seule (2,5 mg, 2 fois par semaine pendant 1 mois).

Durée : 6 mois; prise de poids : 1.900 g. Appétit bien meilleur.

Troisième période :

Deux mois sans aucun traitement.

Perte de poids de 600 g. Appétit moindre.



COURBE 7 : Observation n° 9

Quatrième période :

Vitamine B 12 seule (docémine, L gouttes par jour), 4 mois. Prise de poids : 450 g.

Appétit meilleur.

Cinquième période :

Toujours sans INH.

(Androtestone, 5 mg par semaine en deux fois; docémine, L gouttes par jour).

Appétit inchangé; 2 mois; prise de poids : 850 g.

Sixième période :

INH : 300 mg par jour.

Androtestone : 5 mg par semaine.

2 mois; prise de poids de 950 g.

Bon appétit.

En conclusion :

L'étude de la courbe de poids qui s'étale sur 24 mois, nous montre que :

- 1° Chaque fois qu'un traitement hormonal ou vitaminé (gynestryl ou Androtestone ou vitamine B 12) est prescrit seul ou bien en association (gynestryl + vitamine B 12), la prise de poids est de 50 à 110 g par mois.

Une seule exception : l'association vitamine B 12 + Androtestone provoque une prise de poids de 850 g en 60 jours, soit 14 g par jour (période V).

- 2° Les prises de poids importantes (en moyenne 10 à 32 g par jour), ne se voient que dans les périodes II et IV, c'est-à-dire chaque fois que l'INH est donné seul ou associé au traitement hormonal (le maximum étant obtenu avec l'INH seul qui, pour une période de 14 jours, donne une augmentation de poids de 450 g, soit 32 g par jour).
- 3° La période sans aucun traitement, d'avril à juin 1955 — environ 70 jours — s'accompagne d'une perte de poids de 600 g. Pendant cette période aucune affection n'a été notée.
- 4° En 24 mois de traitement, l'enfant a grossi de 4.100 g dont 2.700 g (soit les 2/3 du poids gagné) pendant les 6 mois (187 jours exactement) de traitement par l'INH.
- 5° Enfin, chez cette enfant hyporexique, la prise d'isoniazide s'accompagne d'un appétit meilleur. Elle réclame à manger et mange de plus grandes quantités.

N.-B. : L'action sur l'appétit se fait sentir dès les premiers jours du traitement par l'INH.

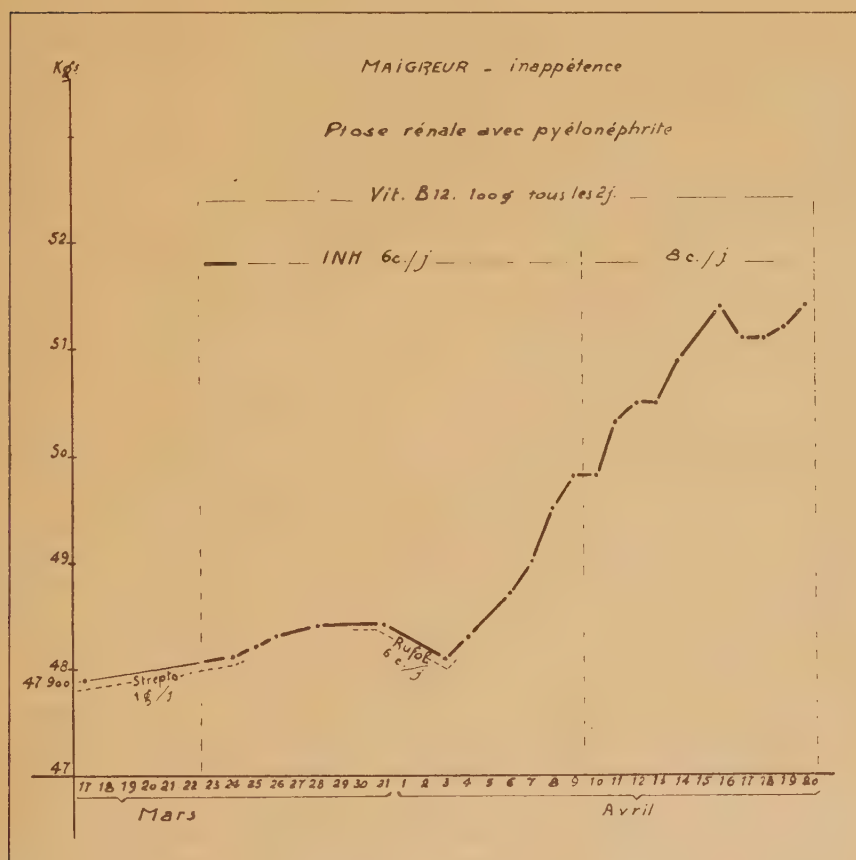
OBSERVATION N° 10

Mme Ler... Marcelle, trente et un ans.

Hospitalisée à Bretonneau le 12 mars 1956 pour une infection urinaire persistante aux fins d'un bilan urologique.

Diagnostic : importante ptose du rein droit avec sinuosités urétérales.

L'examen cytbactériologique des urines montre de très nombreux polynucléaires plus ou moins altérés et de très nombreux bacilles gram négatifs à morphologie de colibacilles et sensibles à la streptomycine. Pas d'autres germes visibles, en particulier absence de BK vérifiée par cultures multiples du culot de centrifugation par milieu de Loewstein.



COURBE 8 : Observation n° 10

La fonction rénale est intacte. Il n'y a pas de fièvre.

Par ailleurs, *fatigue, inappétence, maigreur* (47,900 kg) et *anxiété* sont habituelles et simplement aggravées par l'infection rénale.

On a proposé :

1° Une thérapeutique anabolisante pour faire grossir.

2° Un traitement anti-infectieux :

— Streptomycine : 1 g par jour pendant treize jours (du 12 mars au 24 mars 1956) ;

— Rufol : 6 comprimés par jour pendant 5 jours (du 30 mars au 3 avril 1956).

3° Le port d'une ceinture.

En cas d'échec seulement, le traitement chirurgical sera à envisager.

Du 23 mars au 20 avril 1956, date de sa sortie, la malade a donc reçu (outre un régime hypercalorique) :

— de l'isoniazide : 6 comprimés par jour pendant 18 jours; puis 8 comprimés par jour;

— et 100 g de vitamine B 12 tous les 2 jours.

Pendant la durée de ce traitement (29 jours), le poids passe de 47,900 à 51,400 kg, augmentant ainsi de 3.500 g.

Parallèlement à cette prise de poids la malade a, dès le premier mois, de l'appétit; elle mange bien. Elle n'est plus fatiguée, elle n'est plus anxieuse, manifestant même une certaine euphorie.

N.-B. : Pendant ce traitement, il n'y a pas eu de troubles digestifs.

La formule et numération sanguine, à la sortie, est normale.

OBSERVATION N° 11

Rai... Jacky, huit ans et demi.

Hospitalisé à Bretonneau du 21 février 1956 au 24 mars 1956 (33 jours).

Pleurésie séro-fibrineuse *non tuberculeuse* ayant débuté brusquement.

1° Dans le liquide de ponction pleurale nombreux éléments plus ou moins altérés : 65 % de polynucléaires et 35 % de lymphocytes.

Pas de BK constatés après homogénéisation et culture.

2° Trois tubages successifs n'ont pas montré de BK après homogénéisation et culture.

3° B C G-test, cuti, IDR 50 u : négatif. Une cuti antérieure, faite le 2 décembre, était également négative.

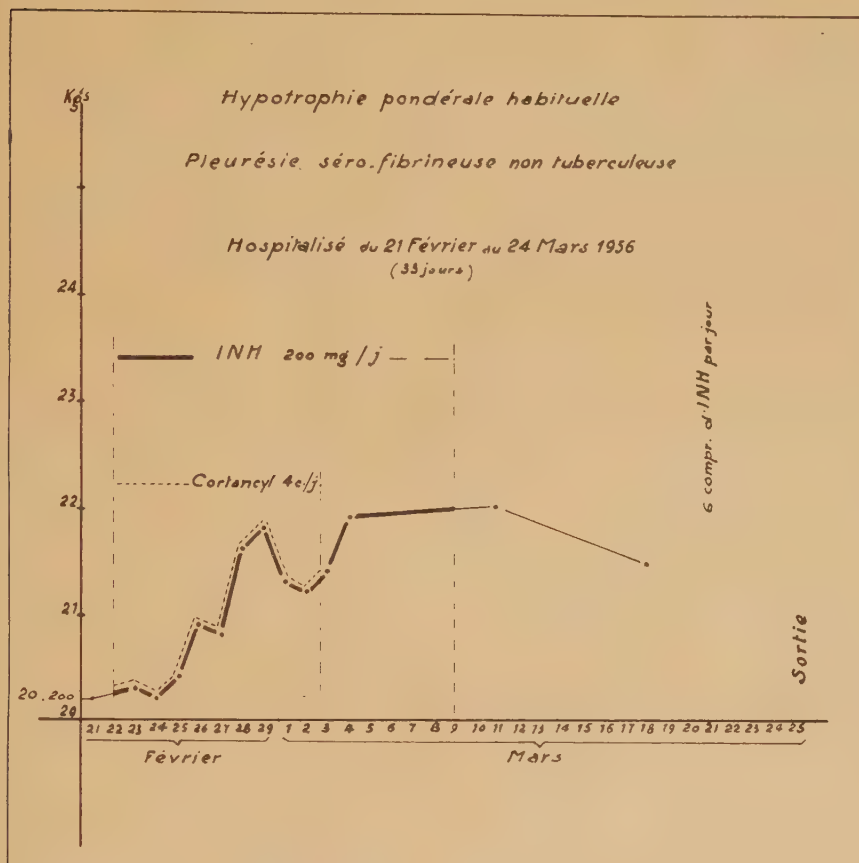
4° Fonds d'œil normal.

A cet enfant de huit ans et demi, maigre de façon habituelle — il ne pèse que 20,200 kg pour 126 cm — on donne, outre le traitement initial de pénicilline (1.000.000 par jour) et streptomycine (0,75 g par jour), 4 comprimés de cortancyl et 4 comprimés d'isoniazide.

Le cortancyl est arrêté le 11^e jour.

L'INH a été donné 17 jours pendant lesquels l'enfant grossit de 1,700 kg.

Après arrêt de ce traitement, on note une perte de poids de 500 g en une semaine (l'état pleuro-pulmonaire et général restant bon par ailleurs).



COURBE 9 : Observation n° 11

On prescrit donc à nouveau 6 comprimés d'INH par jour. L'enfant, sorti trois jours après, n'a pas été revu.

L'appétit du petit malade était, avant l'affection pulmonaire, assez capricieux et variable, mais, le plus souvent, sensiblement normal. A

l'entrée à Bretonneau, on note de l'inappétance qui s'améliore très rapidement. Il mangerait alors « davantage que chez lui ».

N.-B. : Au cours du traitement, il n'y a pas eu de troubles digestifs. A la sortie, la formule et numération sanguine était la suivante :

— GR : 3.910.000 — Hb : 75 % — VG : 0,95.

— GB : 7.400.

— Polynucléaires :

neutro 69 %

éosino 4 %

baso 0

— Mononucléaires. 27 %

— La tension artérielle s'est maintenue à 10-6.

OBSERVATION N° 12

Am... Louise, née le 6 novembre 1944.

19 janvier 1953 :

27 kg — 117 cm; bon état général.

21 juin 1954 :

24,750 kg — 125,50 cm.

Neuf ans et demi, enfant *maigre, mange mal, ne prend pas de poids.*

L'examen clinique et le laboratoire ne révèlent rien d'anormal. Cuti.

20 janvier 1955 :

24,500 kg — 129 cm.

Enfant *maigre et hyporexique.* Toujours rien aux différents examens.

INH : 8 comprimés par jour.

24 février 1955 :

25,300 kg; mange mieux.

31 mars 1955 :

25,800 kg; mange bien. Arrêt de l'INH.

6 mai 1955 :

25,550 k.

5 janvier 1956 :

29,950 kg; mange bien.

8 mars 1956 :

29,700 kg; bon appétit.

19 avril 1956 :

29,500 kg — 135,50; mange assez bien.

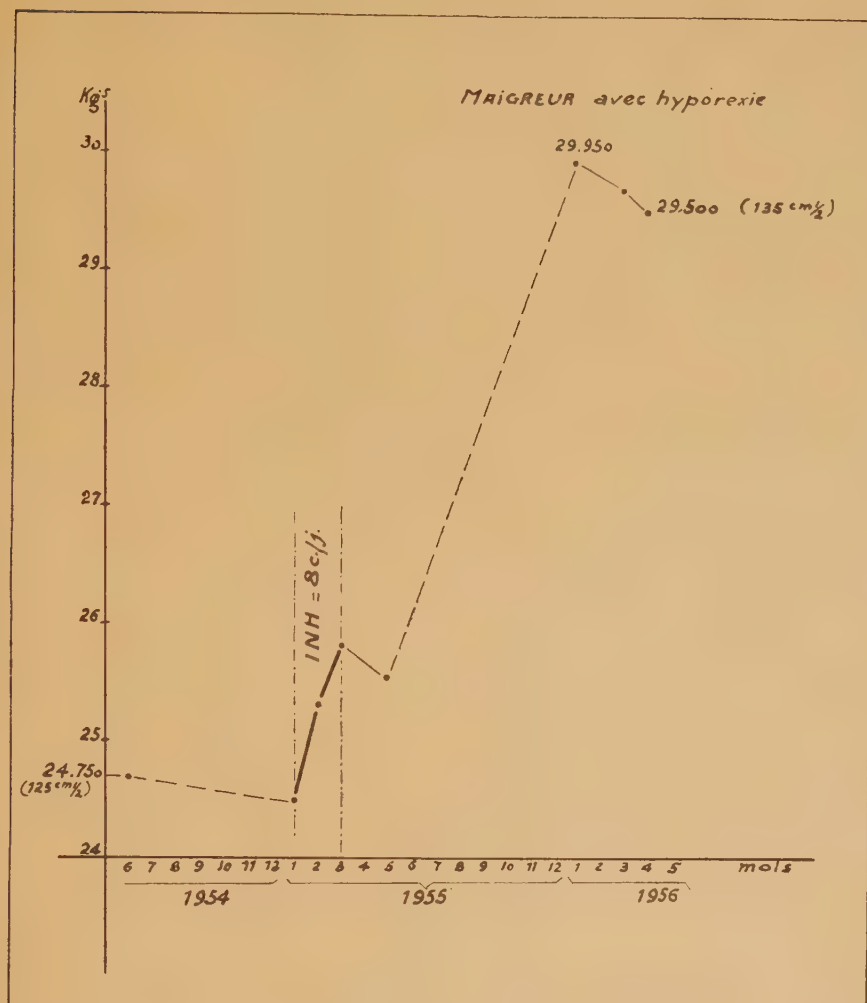
En conclusion :

Chez cette enfant maigre et hyporexique, l'INH stimule l'appétit qui, « meilleur » après un mois de traitement, est « bon » après deux mois.

Il se maintiendra toujours bien un an après cessation du traitement.

L'étude de la courbe de poids montre :

1° Depuis janvier 1953 l'enfant, de plus en plus hyporexique, perd continuellement du poids.



COURBE 10 : Observation n° 12

2° Dès l'instauration du traitement, la courbe de poids se rapproche de la verticale.

Gain : 1,300 kg en 2 mois (soit, en moyenne, 650 g par mois).

3° Petite perte de poids après cessation du traitement, mais dans l'ensemble et sans traitement l'enfant a gagné 460 g par mois pendant 9 mois. Ce qui révèle un déficit de 200 g par mois par rapport au gain sous I N H.

OBSERVATION N° 13

Chr... René, né le 21 décembre 1947.

Suivi à la consultation de Médecine de Bretonneau depuis le 3 juin 1952.

24 juin 1952 :

15,300 kg — 104 cm.

11 décembre 1953 :

17,100 kg — 111,5 cm.

9 janvier 1954 :

Anorexie.

23 mars 1954 :

18,050 kg — 113 cm; enfant maigre, inappétence.

2 novembre 1954 :

18,400 kg — 116,5 cm; enfant d'aspect chétif; hypotrophie pondérale.

20 décembre 1954 :

18,200 kg — 118,5 cm; appétit médiocre.

30 décembre 1954 :

18,250 kg. *Mange bien* « dit la mère ».

Ressemble à la famille maternelle qui est maigre.

L'examen clinique et le laboratoire ne révélant rien d'anormal par ailleurs, on prescrit 8 comprimés par jour d'isoniazide.

N.-B. : Cuti (—), le 31 décembre 1953; B C G le 9 janvier 1954; Cuti (+) le 20 février 1954.

13 janvier 1955 :

18,600 kg — 118,5 cm.

29 janvier 1955 :

19,050 k.

26 février 1955 :

19,250 kg — 119 cm; appétit augmenté.

19 mars 1955 :

19,750 kg — 119,5 cm; arrêt de l'I N H le 13 mars. Mis à la pénicilline; vitamine B 12 : 3 comprimés par jour.

23 avril 1955 :

19,700 kg; arrêt de la pénicilline; B 12.

4 juin 1955 :

19,600 kg — 120 cm; *garde bon appétit*; aucun traitement.

2 décembre 1955 :

19,850 kg — 123 cm; I N H : 8 comprimés par jour.

14 janvier 1956 :

20,050 kg.

18 février 1956 :

21,100 kg — 124,5 cm.

17 mars 1956 :

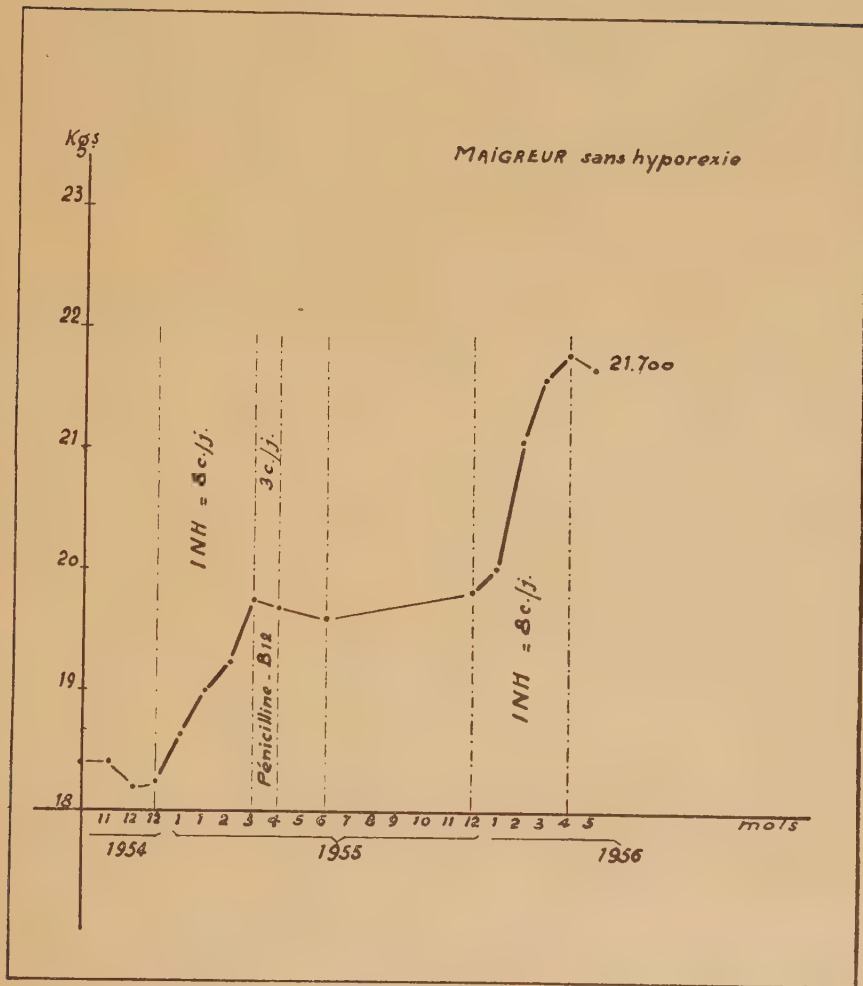
21,600 kg.

14 avril 1956 :

21,800 kg; arrêt de l'INH; très bon appétit.

11 mai 1956 :

21,700 kg; appétit augmenté; réclame à manger.



COURBE 11 : Observation n° 13

En conclusion :

Du 24 juin 1952 au 2 novembre 1954, soit en 29 mois, prise de poids de 3,100 kg. Seulement inappétence ou appétit très médiocre.

La courbe de poids, à dater de décembre 1954, peut se diviser en trois parties :

- 1° De décembre 1954 à mars 1955 : traitement par l'I N H, prise de poids de 1.500 g (90 jours).
- 2° De mars 1955 à décembre 1955 : traitement par la pénicilline B 12; puis aucun traitement : aucune prise de poids.
- 3° De décembre 1955 à avril 1956 (52 jours) avec I N H, prise de poids de 1.950 g.
- 4° Bonne action sur l'appétit qui, sensiblement normal avant le traitement, se trouve augmenté 2 mois après le début du traitement. Et à la fin, l'enfant non seulement mange bien, mais réclame à manger.

N.-B. : Entre les deux périodes de traitement par l'I N H (de mars à décembre 1955), l'appétit, déjà augmenté par le premier traitement, se maintient bon.

OBSERVATION N° 14

Lang... Bernard, né le 3 décembre 1947.

Entré le 24 juillet 1956 à Bretonneau pour épanchement pleural de la base droite.

Dans les antécédents cuti + dès l'âge de quatre ans, en septembre 1951, deux mois de préventorium, puis quatre mois d'aérium. Depuis, enfant *maigre*, *pâle*, *fatigué*, *hyporexique*.

Courbe thermique irrégulière entre 37° et 38° (se révélera normale lors de l'hospitalisation).

Dans le service on fait le diagnostic de séquelles de pachypleurite en rapport avec un épanchement ancien (après radios multiples et ponction blanche).

La vitesse de sédimentation est à 5 mn (1 h); 12 mn (2 h); 20 mn (3 h).

La formule et numération montre :

— 4.030.000 globules rouges;

— 10.000 globules blancs avec 60 % de polynucléaires neutrophiles; 40 % de mononucléaires.

Et si, le 30 janvier 1956, cet enfant est mis à l'I N H (4 comprimés par jour) + vitamine B 12 (1.000 g par jour) c'est uniquement dans un but *eutrophique*.

Sorti le 7 mai (après une semaine de traitement), a grossi de 800 g.

Revu le 11 mai 1956, soit 15 jours après son hospitalisation, pèse 23,100 kg.

Mais surtout il mange beaucoup mieux qu'avant, a toujours faim; « mange tout ce qu'on lui donne, alors qu'avant il en laissait la moitié », dit la maman.

En conclusion :

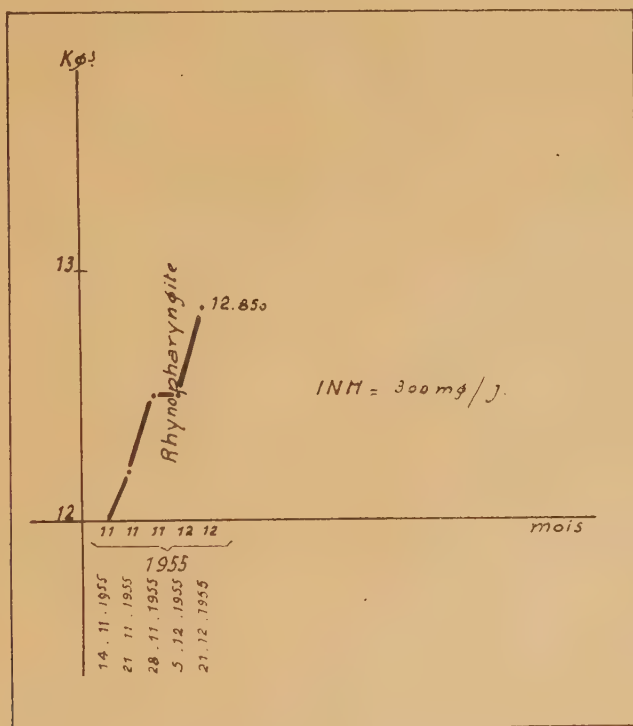
Après 11 jours de traitement par 200 mg d'I N H par jour, par voie buccale, et 100 g de vitamine B 12 également orale, le gain de poids est de 1.100 g avec une très grosse amélioration de l'appétit.

OBSERVATION N° 15

Ter... Claude, né le 21 octobre 1951.

Vu pour la première fois le 1^{er} avril 1954 pour *anorexie* et retard pondéral.

Il a deux ans et demi, pèse 10,500 kg et mesure 83,5 cm. Les antécédents sont normaux. Cuti positive de B C G.



COURBE 12 : Observation n° 15

A l'examen clinique, rien à signaler. L'enfant est renvoyé avec un traitement banal et un régime adapté à son âge.

Revu seulement 19 mois 1/2 après, à l'âge de quatre ans : pèse 12 kg et mesure 94 cm.

Il est amené pour anorexie avec vomissements; en fait recrache les aliments « qu'on lui met dans la bouche ».

N.B. : Naissance d'un petit frère il y a trois jours, mais les troubles sont antérieurs.

L'examen clinique, le laboratoire ne révèlent rien d'anormal.

Le diagnostic est orienté vers l'anorexie mentale.

Traitement : I.N.H. : 2 suppositoires par jour, de 0,150 g.

— *Une semaine après* : mange déjà mieux, a grossi de 200 g. On donne l'I.N.H. sous forme de comprimés : 6 par jour. Ne peut pas rester en dehors des manifestations d'affection mutuelle des parents dont il veut prendre sa part. Il n'est pas jaloux du petit, mange mieux lorsqu'il est à la campagne.

— *Une semaine après, donc 15 jours après le début du traitement* : 12,500 kg; mange bien.

— *Trois semaines après le début du traitement* : n'a pas grossi, mais grosse rhino-pharyngite.

Enfin, le 21 décembre 1955, soit après 36 jours de traitement : pèse 12,850 kg, pour 95 cm; bon appétit.

En conclusion :

Chez ce jeune enfant anorexique, dont le poids était stationnaire depuis deux ans, l'administration d'I.N.H. lui redonne de l'appétit dès le 7^e jour.

La prise de poids est de 850 g en 37 jours, malgré une grosse rhino-pharyngite.

Malheureusement, cet enfant n'a pas été revu.

OBSERVATION N° 16

Lec... André, trente-trois ans.

Vu pour la première fois le 29 octobre 1955 pour *maigreur* et *hyporexie* avec satiété rapide (il pèse 61 kg et mesure 175 cm).

Il n'y a pas de maigreur familiale.

Très nerveux et un peu anxieux, il est d'humeur gaie.

L'aspect est très juvénile, il se rase tous les jours, mais pourrait ne se raser que tous les deux jours. Les poils pubiens sont rares et de disposition féminine.

A l'examen, le cœur est normal, la glande thyroïde palpable.

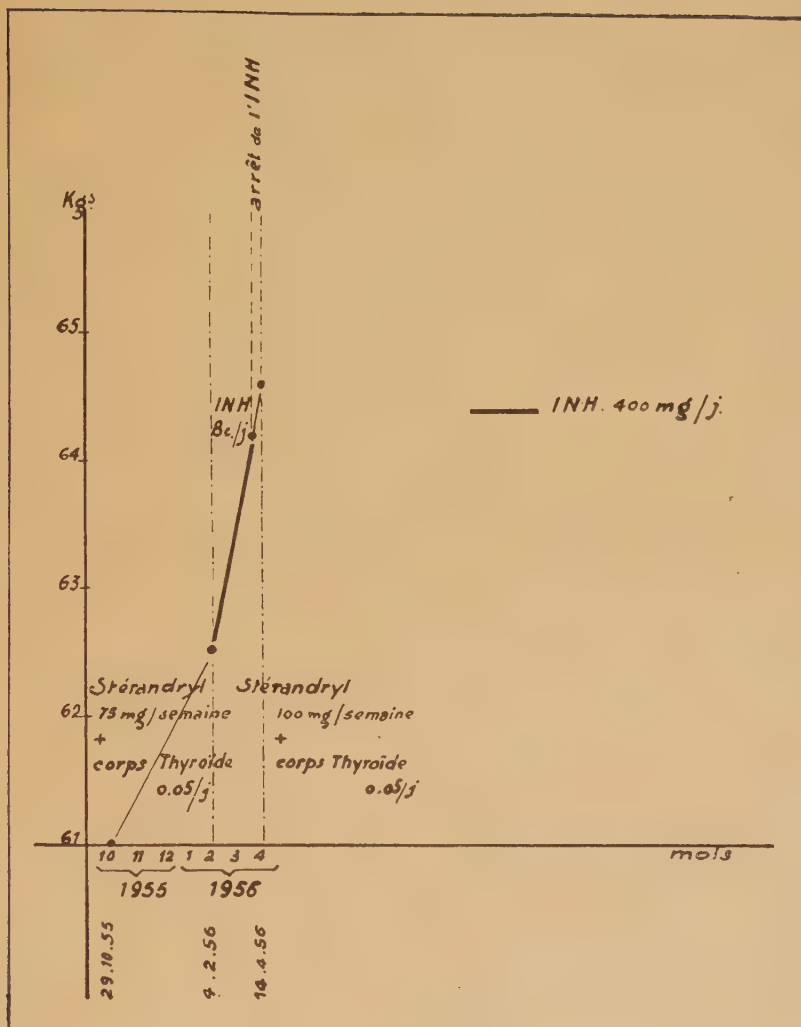
— La tension artérielle est à 13-8.

— 17-cétostéroïdes : 7,5 mg.

— Folliculine : normale.

— Métabolisme de base : moins 8,5 %.

— Cholestérol : 1,94 %.



COURBE 13 : Observation n° 16

Traitement :

- Stérandryl : 75 mg par semaine.
- Corps thyroïde : 0,05 par jour.

Après 3 mois 1/2 de ce traitement, le 4 février 1956, on donne :

- Stérandryl : 50 mg × 2 par semaine.
- INH : 8 comprimés par jour.
- Corps thyroïde : 0,05 par jour.

Après deux mois de ce traitement, arrêt de l'INH pour *douleurs gastriques*.
Dès l'absorption des comprimés d'INH, l'appétit a été très augmenté, la satiété paraît normale.

Depuis l'arrêt de l'isoniazide, a moins faim mais se sent très bien.

En conclusion :

— Sous l'influence du premier traitement : prise de poids de 1.500 g en 95 jours.

— Dès l'adjonction d'INH : prise de poids de 2,100 kg en 70 jours.

N.-B. : Arrêt du traitement pour douleurs gastriques.

OBSERVATION N° 17

Gol... Jacqueline, dix-sept ans.

Vue pour la première fois le 4 octobre 1955 pour *insomnie et amaigrissement* (elle pèse 42 kg pour 160,5 cm).

Elevée par une cousine qui est sa tutrice (parents décédés en déportation).

Alimentation sensiblement normale.

Le sommeil est très léger. Il existe chez cette jeune fille une véritable psychose du sommeil. Elle a toujours peur de ne pas dormir assez.

Par ailleurs, *anxiété, tristesse*.

Les examens cliniques, radiologiques et le laboratoire ne révèlent rien d'anormal.

— Tension artérielle 12-7.

— Selle turcique : normale.

— Fond d'œil et champ visuel : normaux.

— Hyperglycémie provoquée : normale.

— Urée : 0,31 ‰.

— Cholestérol : 2,10 ‰.

— Cœur : normal.

Traitement : isoniazide, 8 comprimés par jour.

Dix jours après le début du traitement, se sent « déjà mieux ».

Trois semaines après, se « sent bien ».

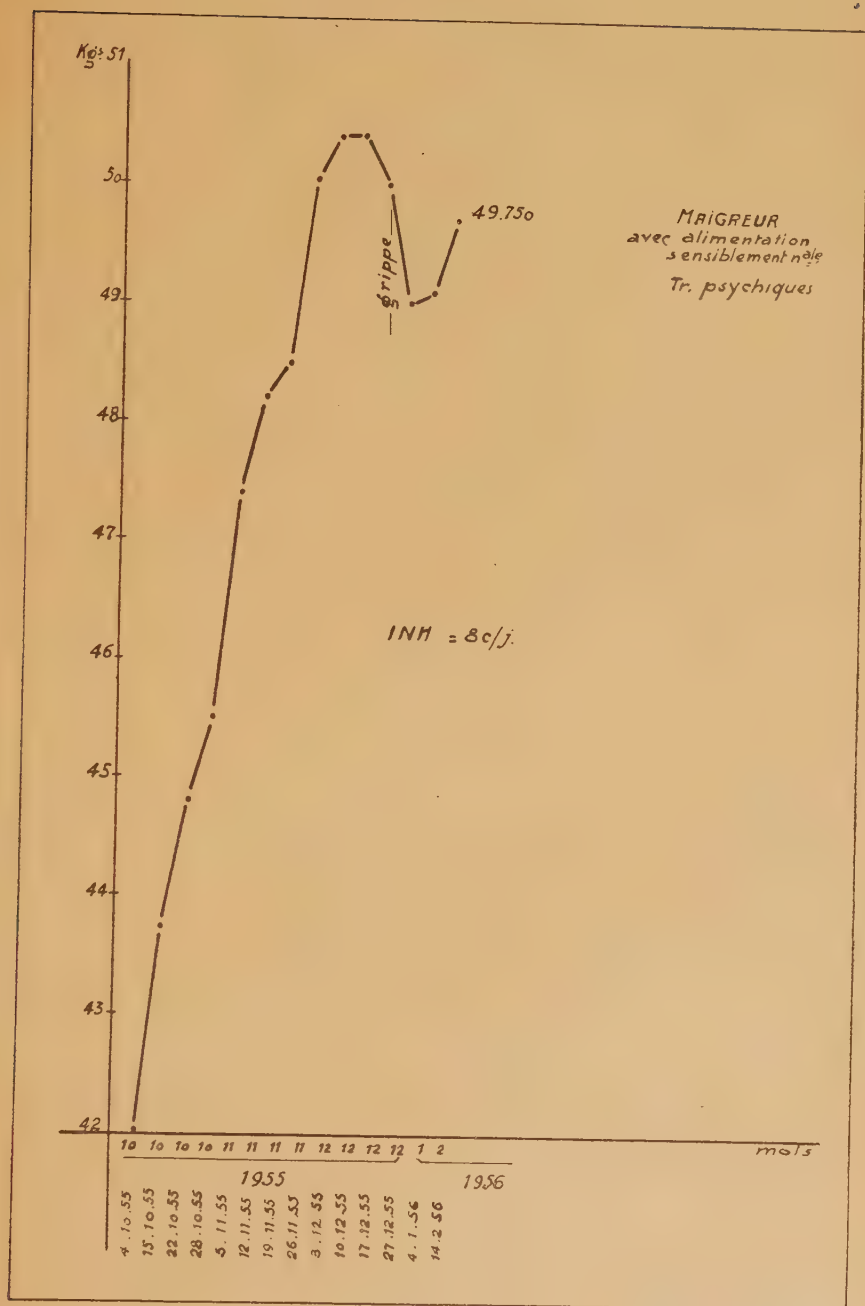
Un mois après se sent « très bien ». Et la cousine la trouve très améliorée dans son comportement. Elle n'est plus triste et anxieuse.

L'étude de la courbe de poids montre :

1° Une prise de poids de 8,400 kg en 60 jours.

2° La chute de poids observée en décembre 1955 est due à une grippe. La courbe remonte d'ailleurs très vite.

N.-B. : Après 100 jours de traitement, il n'y a pas de troubles digestifs. La formule et numération est normale.



COURBE 14 : Observation n° 17

OBSERVATION N° 18

Loz... Louis, trente-six ans.

Vu en mars 1955 par son médecin traitant pour *amaigrissement* et *hyporexie*. Cet homme anxieux et nerveux a perdu 7 kg en 6 mois. Parce que, de son propre aveu, « il ne mange pas ».

Une vitesse de sédimentation et une formule et numération sont normales. L'image thoracique est normale à la radioscopie, il n'y a pas de fièvre. Le traitement prescrit est banal.

Huit mois plus tard, en novembre 1955, le médecin traitant note une *diminution de la soif* et de la *diurèse*.

M. Loz... continue à ne pas manger et à maigrir.

On entreprend alors des examens :

— Radio du crâne : selle turcique normale.

— Urée : 0,33 ‰.

— Cholestérol : 2 ‰.

— Glycémie : 0,84 ‰.

— Acide urique : 0,050.

— Urines :

sucre 0

albumine .. 0

culot normal.

Les 17-cétostéroïdes sont à 3,5 mg.

— Clearence 78 %

— Cryoscopie 0,56

— PSP 50 %

— Métabolisme de base + 18 %

Le 13 janvier 1956 : on trouve quelques signes cliniques de la série diencephalique :

— l'appétit est très diminué : le malade mange très peu;

— la soif est diminuée;

— les examens biologiques révèlent des 17-cétostéroïdes et des 11-oxystéroïdes dont le taux est abaissé, témoignant ainsi d'une insuffisance surrénale; avec, sur le plan clinique, une tension artérielle normale;

— l'hyperglycémie provoquée est normale;

— l'électroencéphalogramme est normal.

Les signes d'hypercorticisme sont-ils responsables des troubles diencephaliques ou, au contraire, sont-ils secondaires ?

On décide de faire une épreuve thérapeutique : donner de l'isoniazide d'abord, puis de la cortisone si PINH ne donne pas de succès.

22 janvier 1956 :

60,550 kg — INH : 8 comprimés par jour.

23 mars 1956 :

61,600 kg; appétit meilleur, mais toujours nerveux.

20 avril 1956 :

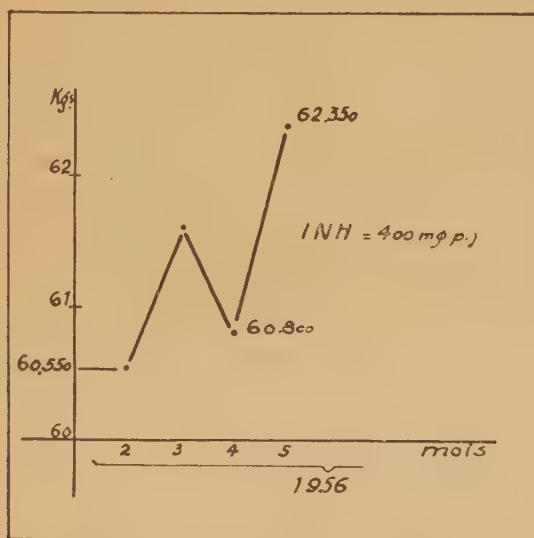
60,800 kg; bien meilleur appétit; plus calme; beaucoup moins anxieux, continuer I N H.

4 mai 1956 :

62,350 kg; a pris 1,550 kg en 15 jours; l'appétit est très amélioré, mais irrégulier.

On décide d'associer la réserpine à l'I N H (400 mg d'I N H + 0,25 mg $\times$ 3 de réserpine).

Tension artérielle : 14-9,5.



COURBE 15 : Observation n° 18

En conclusion :

Cet homme de trente-six ans présente en janvier 1956 une maigreur avec hyporexie globale très prononcée. Il est nerveux et anxieux.

L'apparition d'autres troubles de la série diencephalique font faire des examens qui révèlent un hypocorticisme biologique (17-cs et 11-cs abaissés).

Traité par l'I N H (400 mg par jour).

— *Prise de poids globale* : 2.350 kg en 2 mois 1, 2 (avec perte de poids passagère de 800 g en cours de traitement).

— *L'appétit s'améliore très vite*. Un mois après, le malade mange mieux. Deux mois après, il mange bien, mais l'appétit est irrégulier.

— *La nervosité* ne cède progressivement qu'après deux mois de traitement.

OBSERVATION N° 19

Bou... Claudette, née le 13 août 1940.

Vue pour la première fois le 4 septembre 1954.

Agée de quatorze ans, elle pèse 30,800 kg et mesure 143 cm. Petite et *maigre*, elle est *hyporexique*.

Pas de troubles psychiques, pas de troubles du comportement.

Chez cette enfant encore impubère, l'examen clinique et le laboratoire ne montrent rien d'anormal.

18 septembre 1954 :

30,800 kg. Traitement : I N H, 400 mg par jour, en comprimés.

23 octobre 1954 :

32,500 kg — 144,5 cm; appétit meilleur.

27 novembre 1954 :

33,150 kg — 145,5; bon appétit.

27 décembre 1954 :

33,250 kg. — 145,5 cm; n'a pas grossi, n'a pas grandi, mais bon appétit.

21 février 1955 :

35,450 kg — 147,5 cm; bon appétit. Tout début de développement mammaire.

16 avril 1955 :

36,100 kg.

2 juin 1955 :

37 kg; toujours bon appétit. *Arrêt de I N H.*

En conclusion :

Maigreur avec hyporexie.

Traitée par 400 mg d'I N H par jour.

Prise de poids globale de 6,200 kg en 7 mois 1/2.

L'appétit est déjà meilleur après un mois de traitement. Il est « bon » après deux mois.

L'enfant n'a pas été revue depuis l'arrêt du traitement.

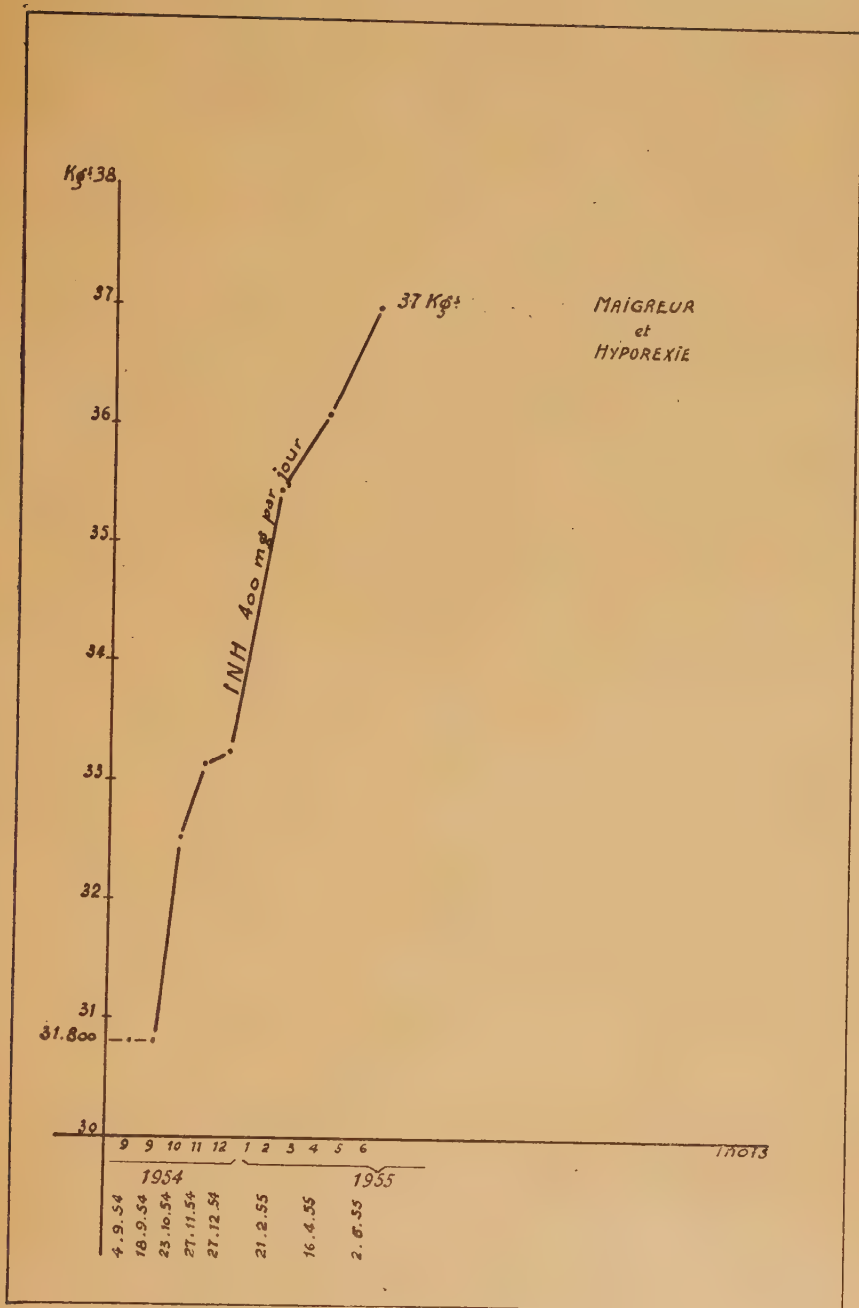
OBSERVATION N° 20

Bonn... Christine, vingt-neuf ans.

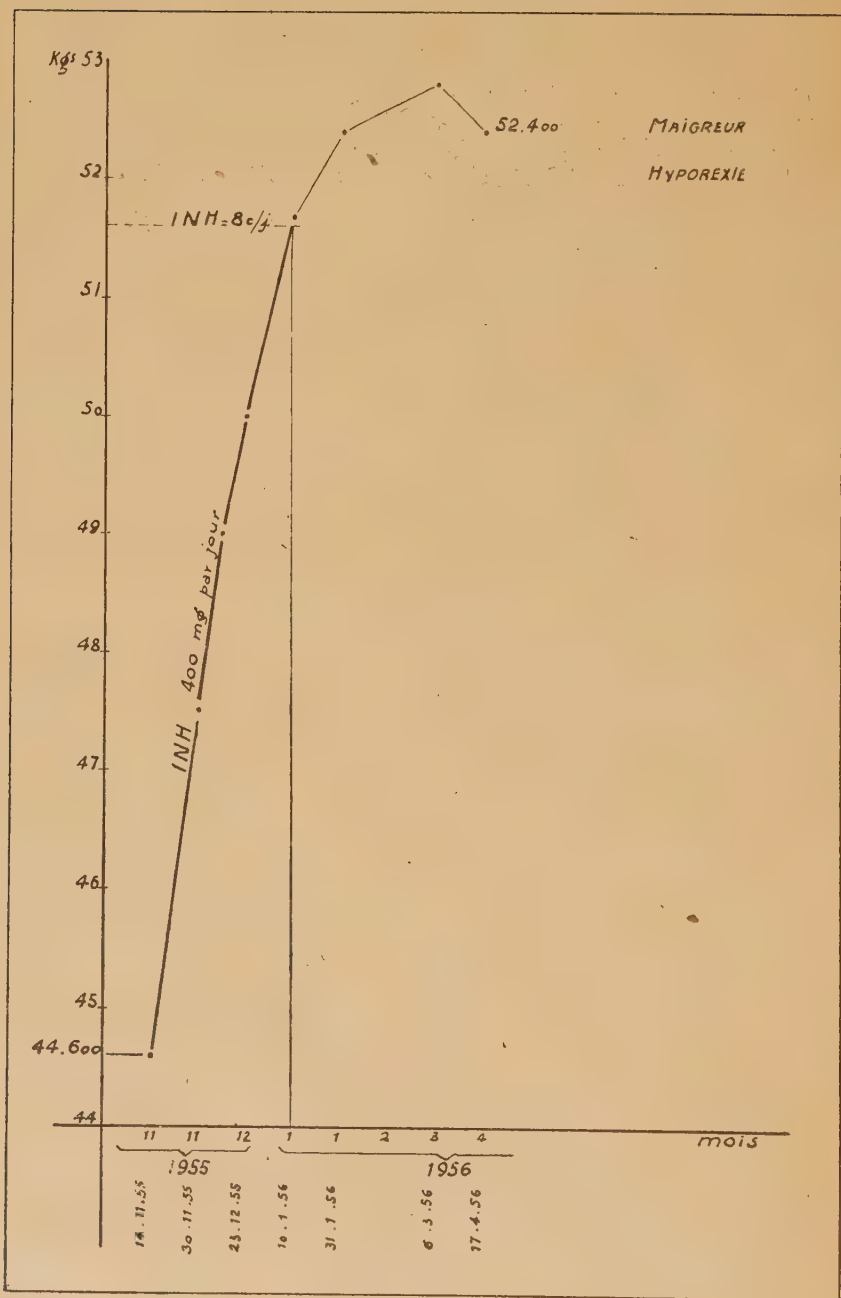
Vue pour la première fois le 14 novembre 1955 pour maigreur et *nervosité*. Pèse 44,600 kg pour 165,5 cm. Anorexie dans l'enfance, a toujours été maigre (sauf à l'âge de vingt-cinq ans où elle passe de 47 kg à 52 kg à l'occasion de son unique grossesse; reprend son poids habituel, trois mois après l'accouchement).

Bien réglée, période de tristesse avant les règles, soif normale, sommeil normal.

N.-B. : *Maigreur familiale.*



COURBE 16 : Observation n° 19



COURBE 17 : Observation n° 20

Hyporexie légère, quoique l'alimentation prise soit presque normale. Troubles digestifs dus à un dolichocôlon (pas de diarrhée).

L'examen clinique et le laboratoire ne révèlent rien d'anormal par ailleurs.

Traitement : régime hypercalorique et I N H : 8 comprimés par jour.

L'appétit est bon un mois après le début du traitement. La nervosité est également très améliorée à ce moment-là. Et, le 10 janvier 1956, au moment de l'arrêt de l'I N H, on note : bon appétit, bonne humeur.

L'étude de la courbe de poids montre :

1° Une prise de poids globale de 8,150 kg en 100 jours dont 57 seulement de traitement.

2° Pendant ces 57 jours, la prise de poids est de 7,150 kg, alors qu'elle n'est que de 1,600 kg en 43 jours sans traitement.

N.-B. : Le traitement a été arrêté le 10 janvier 1956 pour douleurs lombaires fugaces, il n'a pas été repris devant la persistance de la prise de poids et de l'appétit.

3° Mais, avec un peu plus de recul dans le temps, l'examen de la courbe montre qu'après l'arrêt du traitement, la prise de poids est ralentie et la courbe s'infléchit régulièrement, pour amorcer une descente trois mois après la cessation de l'I N H.

CHAPITRE VI

Discussion des observations

Parmi ces vingt cas de maigreur idiopathique, nous trouvons :

- 3 cas sans hyporexie (*obs. n^{os} 11, 13, 17*).
- 16 cas d'hyporexies globales plus ou moins prononcées, dont une avec satiété rapide (*obs. n^o 16*).
- 1 cas d'hyporexie discriminative (*obs. n^o 4*) avec satiété rapide.

Nous discuterons maintenant du mode d'action de l'isoniazide sur le poids, sur l'appétit et sur le comportement.

1. — ACTION DE L'INH SUR LE POIDS

(Indiquons que l'INH a été utilisé à la dose de 200 à 400 mg par jour.)

Nous classons les observations en trois groupes, d'après les modalités des traitements suivis.

a) Il s'agit ici de 11 cas qui ont reçu UNIQUEMENT DE L'ISONIAZIDE EN UNE CURE CONTINUE (*obs. n^{os} 4, 5, 6, 7, 8, 12, 15, 17, 18, 19, 20*).

La courbe de poids est ascendante de façon continue, le redressement de cette courbe est contemporain du début et le graphique prend d'emblée une allure rectiligne.

La moyenne mensuelle du gain pondéral est, au minimum, de 650 g et au maximum de 3.762 g. Mais, de façon plus précise, on peut distinguer :

- 8 sujets qui prennent en moyenne 810 g par mois (de 650 à 970 g) ;
- 3 sujets prennent des poids considérables (*obs. n^{os} 6, 17, 20*) de 1.400 à 3.762 g par mois.

Il est à noter que ce sont trois sujets du sexe féminin âgés de treize, dix-sept et vingt-neuf ans et que, pour ces deux derniers, une motivation psychique de l'hyporexie peut, sinon être démontrée, du moins être soupçonnée.

Par ailleurs, dans 3 cas seulement (*obs. n^{os} 7, 12, 20*), les sujets ont été revus après cessation du traitement. La courbe du poids, dès l'arrêt de l'INH, s'infléchit toujours vers l'horizontal, soit qu'elle continue à monter, mais moins vite, soit qu'elle amorce une descente.

Enfin, dans 3 autres cas (*obs. n^{os} 15, 17, 18*), un arrêt ou une petite perte de poids ont été notés, en cours de traitement; 2 de ces cas s'expliquent, l'un par une rhino-pharyngite, l'autre par une affection pulmonaire aiguë, Le troisième n'a pas fait sa preuve.

b) Il s'agit de 3 sujets (*obs. n^{os} 10, 11, 14*) POUR LESQUELS L'INH A ÉTÉ DONNÉ DE FAÇON CONTINUE ET ASSOCIÉ A UNE AUTRE DROGUE.

Ces 3 sujets sont des maigres habituels avec hyporexie plus ou moins prononcée.

Ils entrent à l'Hôpital Bretonneau :

— 2 pour affection pleurale (*obs. n^{os} 11 et 14*);

— 1 pour ptose rénale et pyélonéphrite (*obs. n^o 10*).

Ces affections n'ont fait qu'aggraver l'état antérieur mais ne le motivent pas de façon immédiate.

— Les drogues associées ont été deux fois la vitamine B 12 et une fois le Cortancyl.

— Les prises de poids globales ont été de 3.200 à 3.400 g par mois.

Un point particulier :

— Dans l'observation n^o 11, la prise de poids franche coïncide avec l'association Cortancyl (4 comprimés par jour) - Isoniazide (200 mg par jour). Sous INH seul, la prise de poids est insignifiante et dès suppression complète du traitement, une chute de la courbe se produit.

c) Enfin, il nous reste 6 cas à examiner, POUR LESQUELS L'ISONIAZIDE A ÉTÉ DONNÉ EN CURES ALTERNÉES AVEC D'AUTRES DROGUES.

Ici, l'étude des poids ne saurait être que relative : c'est-à-dire que nous comparerons les prises de poids avec INH à la prise de poids globale, et nous exprimerons cette prise de poids sous INH en pourcentage du gain global de poids.

Ce pourcentage sera lui-même rapproché du temps de traitement par l'INH et du temps pendant lequel est effectuée la prise de poids globale.

OBS. N°	Gain de poids réalisé sous INH (en % de la prise de poids globale)	Perte de poids sous INH (en % de la perte de poids globale)	Temps pour réa- liser la prise de poids globale (100 %)	Temps pour réa- liser le gain de poids sous INH
N° 1 ..	96 %	0 %	130 jours	85 jours
N° 2 ..	86 %	10 %	19 mois	8 mois
N° 3 ..	25,6 %	0 %	18 mois	2 mois 1/2
N° 9 ..	55,5 %	0 %	22 mois	6 mois
N° 13 ..	90 %	0 %	19 mois	7 mois 1/2
N° 16 ..	58,3 %	0 %	165 jours	70 jours

L'étude de ce tableau nous montre :

- que 3 fois sur 6, la grosse partie du poids gagné (86 à 96 %) l'est pendant le traitement par l'INH;
- que dans 2 autres cas où un peu plus de 50 % du poids est réalisé sous l'INH, le tableau des temps nous montre la vitesse d'action de cette drogue. Vitesse qui se traduit sur la courbe de poids par une ligne presque verticale, chaque fois que l'isoniazide est utilisé;
- enfin, pour l'observation n° 3, si seulement 25 % du gain de poids est réalisé sous I N H, il l'est en 2 mois 1/2, alors qu'il faut 15 mois 1/2 aux autres drogues pour gagner les 75 % restants.

COMPARAISON DE L'INH AVEC D'AUTRES DROGUES

Par la même méthode de référence au poids global et au temps, ou par la comparaison des prises de poids réelles, on se rend compte que :

— Pour une courbe donnée, les prises de poids importants ne se voient guère que lorsque l'INH est introduit dans le traitement, qu'il soit donné seul ou en association avec un autre médicament.

L'observation n° 9 rend bien compte de ce fait. En 24 mois de traitement, l'enfant a pris les 2/3 de son poids pendant les 6 mois où on lui a administré l'isoniazide.

Faisons une mention pour la Réserpine, utilisée dans la seule *observation n° 1* à la dose de 0,3 mg par jour. Elle n'a produit aucune prise de poids et, dès l'adjonction de l'INH (400 mg), on voit la courbe de poids s'élever presque à la verticale.

II. — ACTION DE L'INH SUR L'APPÉTIT

Dans toutes les hyporexies présentées ici, l'augmentation de l'appétit a été un phénomène constant. Le plus souvent, l'action de l'INH se fait sentir entre le premier et le onzième jour et presque toujours à la fin du premier mois de traitement l'appétit est qualifié de bon.

Dans les 3 cas de maigreur sans hyporexie où l'alimentation est sensiblement normale, l'INH a également augmenté l'appétit : le sujet réclame à manger et il mange davantage.

Même en dehors de l'hyporexie, les ingestions alimentaires peuvent être limitées par une *sensation de satiété* qui survient rapidement après le début du repas. Nous avons retrouvé 2 cas de satiété rapide (*obs. n°s 5 et 16*) et, là aussi, en même temps qu'il augmentait l'appétit, l'INH retardait l'apparition de la satiété.

Enfin, dans un cas d'*hyporexie discriminative* (*obs. n° 5*), l'enfant, après deux mois de traitement, dit : « J'ai faim » et il mange non seulement quantitativement, mais aussi qualitativement plus.

III. — ACTION DE L'INH SUR LE COMPORTEMENT

Sur 8 cas (*obs. n°s 1, 2, 7, 8, 10, 17 et 18*) traités concurremment avec l'hyporexie pour trouble du comportement, nous avons rencontré presque toujours de l'*anxiété* et de la *nervosité*, moins souvent des colères, de la tristesse, des psychoses.

Nous avons noté un échec (*obs. n° 7*), mais la persistance de « conflits » ayant motivé son état explique cet échec.

Dans les 6 autres cas, une amélioration complète a été obtenue.

Dans 1 cas seulement, on note une rechute.

Le début de l'amélioration des troubles paraît se faire de 10 jours à 2 mois après le début du traitement.

Et l'amélioration complète a été observée après 1 à 3 mois de ce traitement.

CHAPITRE VII

Mécanisme d'action de l'isoniazide

Après avoir résumé 20 observations de maigreur idiopathiques traitées par l'isoniazide, nous constatons la triple action de cette drogue sur le poids, la faim et le comportement.

Cette action a été initialement signalée chez les premiers malades tuberculeux traités. Puis elle a été soulignée par MM. DELAY, LAINÉ et BUISSON, au cours d'états dépressifs traités par l'isoniazide, et ils se sont surtout attachés à son action sur la sphère psychique.

Ces différents auteurs ont soulevé à tour de rôle le problème du mécanisme d'action de l'INH.

Après avoir écarté la voie métabolique (il n'existe pas, en effet, d'hypoglycémie au cours du traitement qui pourrait expliquer l'augmentation de la faim comme le fait l'insuline) :

MM. DELAY, LAINÉ et BUISSON ont comparé l'effet de la cortisone et celui de l'isoniazide et se sont demandés si l'INH ne pourrait pas agir par voie endocrinienne en favorisant la sécrétion d'hormone cortico-surrénale.

Notre Maître, Jean WEILL, voit dans ces effets identiques de l'INH et de la cortisone une action sur l'hypothalamus qui règle à la fois l'appétit et l'humeur.

Nous avons déjà rappelé le rôle de l'hypothalamus dans la régulation de la faim.

Son rôle dans la régulation de l'humeur paraît bien établi également. Notons seulement que les neuro-chirurgiens ont provoqué, par excitation ou tiraillement de la région diencephalique, des syndromes maniaques, des états d'anxiété et d'hyperthermie douloureuse.

L'action de l'isoniazide peut être transmise par le liquide céphalo-rachidien dont la concentration est parfois suffisante pour guérir une méningite tuberculeuse lorsqu'on administre la drogue par voie générale.

N.-B. : Nous regrettons, au cours de l'étude de ces états de maigreur, de n'avoir pu faire pratiquer qu'un seul électro-encéphalogramme qui s'est du reste révélé normal.

Le Docteur GERBEAUX a fait faire systématiquement des électro-encéphalogrammes au cours de primo-infections traitées par l'isoniazide; il n'a constaté aucune modification, même chez des enfants insomniaques et instables.



Conclusions

L'étude de 20 cas de maigreur idiopathique nous a montré qu'une des causes fondamentales de ces maigreur était une hyporexie ou une anorexie, accompagnée ou non de troubles psychiques.

Leur traitement, à la dose le plus souvent uniforme de 400 mg d'isoniazide par jour, a une action favorable sur la prise de poids. Cette dernière s'explique à la fois par une augmentation de l'appétit et par une diminution de la sensation de satiété qui permettent une absorption alimentaire plus considérable.

Parallèlement à l'augmentation de l'appétit et à la prise de poids, on note une modification favorable des troubles de l'humeur et du comportement.

Les effets de l'isoniazide se produisent vraisemblablement par l'action de cette drogue sur l'hypothalamus qui règle à la fois l'appétit et l'humeur.

Rappelons ici que l'isoniazide agit également dans les maigreur sans hyporexie, par le même mécanisme : un accroissement de la faim entraîne une augmentation des absorptions alimentaires.

Vu, le Doyen :

BINET

Vu, le Président de Thèse :

BARIETY

Vu et Permis d'imprimer,

le Recteur de l'Académie de Paris :

SARRAILH

Bibliographie

- ALBEAUX-FERNET (M.), JOAKI (E.) et CHABOT (J.). — Mode de constitution et traitement des maigreurs fonctionnelles de la jeune fille. (*Sem. des Hôp.*, Paris 30, 26 mai 1954, 2.151.)
- AUBERTIN (E.). — Le traitement des maigreurs constitutionnelles. (*J. Médical*, Bordeaux Sud-Ouest 120, mai 1953, n° 5, 676.)
- AZÉRARD. — La diététique de la maigreur. (*Gazette Médicale*, 1^{er} décembre 1953.)
- BERNFELD (Mme J.). — Traitement de la maigreur chez l'enfant. (*Séméiologie et Thérapeutique*, octobre-novembre 1955, T. VI, n° 8.)
- DEBRÉ (R.), MOZZICONACCI (B.) et ALLOITEAU (J.J.). — Faim et appétit. (*Sem. des Hôp.*, 10 février 1953, 26, 451.)
- KEYS (A.) and coll. — Biology of human starvation. (*The University of Minnesota, Presse* 1951, vol. 2.)
- LAROCHE (G.) et TRÉMOLIÈRES (J.). — Etude sur le métabolisme azoté au cours de la fièvre typhoïde. (*Ann. Méd.*, 1948, 49, 249-277.)
- SIEDEK (H.). — Magersucht. (*Wien. Klin. Wschr.*, juillet 1953, 65, 585.)
- TRÉMOLIÈRES (J.). — Aspects physiologiques et pratiques de la diététique de certaines maigreurs.
- WEILL (J.). — L'anorexie mentale en pédiatrie. (*Le Progrès Médical*, 10 janvier 1955, 83^e année, n° 1.)
- WEILL (J.) et BERNFELD (Mme J.). — Notions récentes sur la physiopathologie de l'obésité. (*Sem. des Hôp.*, 10 décembre 1951, n° 91.)
- Le syndrome hypothalamique. (Massen et Cie, édit., Paris, 1954.)
- Le traitement des anorexies mentales. (*Entretiens de Bichat*, 1954.)
- WEILL (J.) et BERNFELD (Mme J.), PAUMELLE (Ph.), JOSSLOW (Mlle). — Traitement d'une anorexie mentale par l'isoniazide.



